

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Neuronale Korrelate der Überzeugungsattribution bei schizophrenen Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

an der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Vorgelegt von
Magdalena Schreglmann

2014

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Neuronale Korrelate der Überzeugungsattribution bei schizophrenen Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

an der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Vorgelegt von
Magdalena Schreglmann

2014

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert

Erstgutachter: Prof. Dr. Göran Hajak

Zweitgutachter: Prof. Dr. Wilhelm Schulte-Mattler

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 2014

*In Dankbarkeit,
meinen lieben Eltern*

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	7
Abkürzungen.....	8
1 Einleitung	10
2 Theorie	12
2.1 Theory of Mind.....	12
2.1.1 Definition	12
2.1.2 Bedeutung der Theory of Mind für das Sozialverhalten	12
2.1.3 Entwicklung der Theory of Mind	13
2.1.4 Testverfahren zur Theory of Mind	15
2.1.5 Erklärungsansätze für die Entwicklung von Theory of Mind.....	17
2.1.6 Neuronale Korrelate der Theory of Mind	19
2.2 Schizophrenie	22
2.2.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese	22
2.2.2 Symptomatik.....	23
2.2.3 Neurokognitive Defizite und Beeinträchtigung der sozialen Funktionsfähigkeit	24
2.2.4 Diagnostik und Einteilung in Subtypen	25
2.2.5 Krankheitsverlauf und Prognosefaktoren	26
2.2.6 Therapie	27
2.2.7 Neuroanatomische und hirnfunktionelle Veränderungen	28
2.3 Theory of Mind und Schizophrenie	31
2.3.1 Theory of Mind-Leistungen bei schizophrenen Patienten	31
2.3.2 Theory of Mind-Testverfahren in der Schizophrenieforschung	32
2.3.3 Spezifität von Theory of Mind-Defiziten.....	33
2.3.4 „State“ vs. „trait“ - Defizit	34
2.3.5 Theory of Mind und schizophrene Kernsymptomatik	35
2.3.6 Theory of Mind und soziale Kompetenz	37
2.3.7 Neuronale Korrelate der Theory of Mind bei Schizophrenen	39
2.4 Zusammenfassung und Untersuchungshypothesen	44
3 Methodik.....	46
3.1 Stichprobe.....	46
3.1.1 Patienten	46
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	46

3.2 Aufgabe und Stimulusmaterial	48
3.2.1 Stimulusmaterial.....	48
3.2.2 Erfassung der Psychopathologie.....	50
3.2.3 Erfassung des Intelligenzniveaus.....	50
3.2.4 fMRT-Messung.....	51
3.3 Versuchsablauf.....	53
3.4 Datenauswertung	54
3.4.1 Auswertung der Verhaltensdaten	54
3.4.2 Auswertung der fMRT-Daten.....	54
4 Ergebnisse	57
4.1 Verhaltensdaten	57
4.1.1 Antwortgenauigkeit.....	57
4.1.2 Reaktionszeit.....	58
4.1.3 Zusammenhang zwischen ToM und Psychopathologie bzw. Erkrankungsdauer der Schizophreniepatienten	59
4.2 fMRT-Daten	60
5 Diskussion	62
5.1 Verhaltensdaten	62
5.1.1 Bedeutung methodischer Aspekte	63
5.1.2 Bedeutung verschiedener Aspekte des Krankheitsbildes	66
5.1.3 Zusammenfassende Beurteilung der Verhaltensdaten	68
5.2 fMRT-Daten	69
5.2.1 Bedeutung der aktivierten Areale für den Kontrast False-Belief > True-Belief..	70
5.2.2 Deskriptiver Gruppenvergleich	85
5.2.3 Zusammenfassende Beurteilung der fMRT-Ergebnisse	93
5.3 Kritik und Ausblick	94
6 Literaturverzeichnis	97
7 Abbildungsverzeichnis	115
8 Tabellenverzeichnis	116
9 Anhang	117
Danksagung	124
Eidesstattliche Erklärung	125
Lebenslauf	126

Zusammenfassung

Die Erforschung der Theory of Mind (ToM) stellt aufgrund der Bedeutung dieser Fähigkeit für das soziale Funktionsniveau schizophrener Patienten ein wichtiges Teilgebiet der Schizophrenieforschung dar. Die vorliegende Studie untersuchte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie bei 13 Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie gemäß ICD-10 die neuronalen Korrelate der Überzeugungsattribution, welche eine wesentliche Komponente der ToM darstellt. Hierzu wurden False-Belief-Bildergeschichten verwendet. Um eine Aussage über Aktivierungsunterschiede zu Gesunden machen zu können, wurde ein deskriptiver Vergleich der bildgebenden Ergebnisse mit den neuronalen Korrelaten der Überzeugungsattribution gesunder Erwachsener entsprechend der Studie von Sommer et al. (2007) durchgeführt, in welcher ein identisches Paradigma verwendet wurde.

Auf Verhaltensebene zeigten die Patienten entgegen den Erwartungen eine vergleichbare gute Leistung bei der Lösung der False-Belief-Aufgaben wie der True-Belief-Aufgaben, welche als Kontrollbedingung galten. Dabei zeigte sich eine negative Korrelation der Antwortgenauigkeit mit der Ausprägung der Negativsymptomatik, was sich mit bisherigen Studien zur Assoziation der ToM-Leistung mit spezifischen Symptomen der Schizophrenie deckt. Das unerwartete Ergebnis kann durch die geringe Symptomausprägung der untersuchten Schizophreniepatienten sowie die Verwendung der einfacheren First-Order-ToM-Aufgabe begründet werden.

Auf neurofunktioneller Ebene aktivierten die Schizophreniepatienten während des Mentalisierungsprozesses der Überzeugungsattribution ein ausschließlich links-lateralisiertes neuronales Netzwerk, welches Areale des dorsomedialen (Brodmann-Areal (BA) 8/32) und dorsolateralen (BA 9/8) Präfrontalkortex, des lateralen superioren Frontalkortex (BA 6) sowie des inferioren Frontalkortex (BA 44/45/47) beinhaltet. Die aktivierten Regionen sind an einer Reihe von kognitiven Prozessen beteiligt, welche für die Schizophrenen bei der Lösung der False-Belief-Aufgaben eine Rolle zu spielen scheinen. Im deskriptiven Gruppenvergleich mit Gesunden zeigt sich wie erwartet ein deutlicher Unterschied im Aktivierungsmuster, sowohl in Hinblick auf die Areale als auch auf die Lateralisation. Allerdings konnte aufgrund der Aktivierung ausschließlich frontaler Areale eine erwartete Hypofrontalität nicht nachgewiesen werden. Insgesamt weist das veränderte neuronale Aktivierungsmuster schizophrener Patienten auf ein dysfunktionelles ToM-Netzwerk hin und lässt sich, wie auch die fehlende Hypofrontalität, mit der Verwendung neuronaler Kompensationsmechanismen zur Unterstützung der ToM-Fähigkeit begründen. Durch Nutzung anderer Strategien gelingt es den schizophrenen Patienten einfache ToM-Aufgaben korrekt zu lösen.

Abkürzungen

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
BA	Brodmann- Areal
BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependant
dACC	Dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DMPFC	Dorsomedialer Präfrontalkortex
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontalkortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EPI	Echo-Planar Imaging
FB	False-Belief
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field of View
FWHM	Full-Width Half Maximum
ICD	Internation Classification of Diseases
IFC	Inferiorer Frontalkortex
IFG	Inferiorer Frontalgyrus
IQ	Intelligenzquotient
M	Mittelwert
MEG	Magnetenzephalgraphie
MNI	Montreal Neurological Institute
MPFC	Medialer Präfrontalkortex
MPRAGE	<i>Magnetiztion Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NIfTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
n.s.	nicht signifikant
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PCC	Posteriore cingulärer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontalkortex
SD	Standarabweichung
SNR	Signal-to-Noise Ratio
SPM	Statistical Parametric Mapping
STG	Superiorer Temporaler Gyus
STS	Superiorer Temporaler Sulcus
TB	True-Belief
TE	Time-to-Echo

TI	Time-to-Inversion
ToM	Theory of Mind
TPJ	Temporoparietaler Übergang (engl. „junction“)
TR	Time-to-Repeat
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VMPFC	Ventromedialer Präfrontalkortex

1 Einleitung

„What determines our behaviour is not the state of the world, but our beliefs about the state of the world.“

(Frith & Frith, 2003)

Jeder Mensch hat eigene Intentionen, Wünsche und Überzeugungen, welche seine Handlungen leiten. Für eine erfolgreiche soziale Interaktion ist es wichtig, dass wir die Gedanken und Absichten einer anderen Person verstehen, um das eigene Verhalten der jeweiligen sozialen Situation angemessen anpassen zu können. Die Fähigkeit unabhängig vom eigenen Standpunkt und der Realität anderen Personen mentale Zustände zuzuschreiben bezeichnet man als „Theory of Mind“ (ToM; Premack & Woodruff, 1978; Frith 1992). Sie erlaubt uns, nicht nur die Überzeugungen und Intentionen anderer Menschen wahrzunehmen, sondern ermöglicht uns auch ihr Verhalten zu erklären und gegebenenfalls vorherzusagen. Die Fähigkeit der ToM als Teilbereich der sozialen Kognition stellt somit eine wesentliche Voraussetzung für soziales Handeln und soziale Kompetenz dar (Adolphs, 1999; Förstl, 2007).

Der Begriff „Theory of Mind“ wurde erstmals von Premack und Woodruff (1978) geprägt. Seitdem wird die ToM in unterschiedlichen Forschungsgebieten untersucht. Neben der Entwicklungspsychologie und den kognitiven Neurowissenschaften betrifft dies auch die Erforschung der ToM-Fähigkeiten in Assoziation mit psychiatrischen Störungen, unter anderem mit dem Krankheitsbild der Schizophrenie. Dabei scheint die ToM in engem Zusammenhang mit dem sozialen Funktionsniveau der schizophrenen Patienten zu stehen (Brüne et al., 2010; Fett et al., 2011), woraus sich gewisse diagnostische und therapeutische Konsequenzen im Rahmen einer psychosozialen Rehabilitation ergeben (Kayser et al., 2006; Combs et al., 2007; Horan et al., 2009; Aghotor et al., 2010). Zahlreiche Untersuchungen haben sich in den letzten 20 Jahren mit Beeinträchtigungen der ToM bei schizophrenen Patienten befasst. Dabei wurden nicht nur Defizite auf Verhaltensebene gefunden (Brüne, 2005a; Harrington et al., 2005a; Sprong et al., 2007), sondern im Vergleich zu Gesunden auch veränderte neuronale Aktivierung in Gehirnarealen beschrieben, die mit ToM in Zusammenhang stehen (Russell et al., 2000; Brunet et al., 2003; Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008; Benedetti et al., 2009; Walter et al., 2009; Lee et al., 2011; Das et al., 2012). Viele dieser Studien untersuchten die ToM jedoch als eine allgemeine Fähigkeit und unterschieden nicht zwischen den verschiedenen Teilkomponenten, wie die Fähigkeit zur Repräsentation von Intentionen (engl. „desires“) oder Überzeugungen (engl. „beliefs“). Zur besseren Differenzierung wurde in der vorliegenden Studie nur eine spezifische Komponente der ToM, die

Zuschreibung von Überzeugungen (Belief-Attribution), fokussiert. Die neuronalen Korrelate der Überzeugungsattribution wurden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) während der Bearbeitung von klassischen False-Belief-Bildergeschichten (Baron-Cohen et al., 1985; Sommer et al., 2007) untersucht. Damit soll die Studie zu einem besseren Verständnis der neuronalen Korrelate der ToM bei Schizophrenen beitragen.

Der theoretische Teil dieser Arbeit ist in drei Abschnitte unterteilt. Nach einer einleitenden Übersicht über Aspekte der ToM bei Gesunden folgt eine Zusammenfassung des schizophrenen Krankheitsbildes. Schließlich sollen die Zusammenhänge der ToM und der Schizophrenie inklusive den bisher beschriebenen neuronalen Korrelaten dargelegt werden. Der theoretische Teil endet mit der Formulierung der Untersuchungshypothesen. Im Diskussteil dieser Arbeit werden sowohl die Verhaltensdaten als auch die fMRT-Daten in ihrer Bedeutung erörtert und die Untersuchungshypothesen überprüft. Um eine Aussage über die Unterschiede zu gesunden Probanden machen zu können, erfolgt ein deskriptiver Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen der fMRT-Studie von Sommer et al. (2007), in welcher dasselbe Paradigma bei gesunden Erwachsenen untersucht wurde.

2 Theorie

2.1 Theory of Mind

2.1.1 Definition

Theory of Mind bezeichnet die Fähigkeit, sich selbst und anderen mentale Zustände wie Intentionen, Wünsche und Überzeugungen zuzuschreiben, die von der eigenen mentalen Perspektive oder der Realität abweichen (Premack & Woodruff, 1978; Frith, 1992). Es handelt sich um ein gedankliches Sich-Hineinversetzen in eine andere Person, was einem Individuum erlaubt, nicht nur die mentalen Zustände anderer wahrzunehmen, sondern auch ihr Verhalten zu erklären und vorherzusagen. In der Literatur wird diese Fähigkeit auch als „mind reading“ oder „mentalizing“ bezeichnet (Frith et al., 1991; Frith, 2004). Trotz einiger definitorischer Unschärfen ist die ToM von der Empathie abzugrenzen, bei der es sich im Gegensatz zu einem kognitiven Perspektivenwechsel um ein affektives Sich-Hineinversetzen bzw. Nachempfinden des emotionalen Zustands des Anderen handelt (Baron-Cohen et al., 1985; Singer, 2006).

Der Begriff „Theory of Mind“ wurde erstmals von Premack und Woodruff (1978) im Rahmen ihrer Forschungen mit Menschenaffen gebraucht. Ihre Tierstudien schienen darauf hinzudeuten, dass Schimpansen fähig sind, ihren Artgenossen mentale Zustände zuzuschreiben (Premack & Woodruff, 1978). Später wurde die ToM besonders in der Entwicklungspsychologie untersucht, um die ontogenetische Entwicklung der mentalen Perspektivenübernahme bei Kindern zu erfassen (Wellman et al., 2001; Frith & Frith, 2003; Sodian & Thoermer, 2006). Zudem erfolgte ein zunehmender Austausch mit den kognitiven Neurowissenschaften. Eine Untersuchung der neuronalen Korrelate der ToM wurde seit Ende des letzten Jahrhunderts durch die parallele Entwicklung funktioneller bildgebender Verfahren ermöglicht (für einen Überblick vergleiche Carrington & Bailey, 2009; Mar, 2011).

2.1.2 Bedeutung der Theory of Mind für das Sozialverhalten

Soziales Verhalten setzt sich aus einer Vielzahl von sowohl kognitiven als auch emotionalen Prozessen zusammen. Eine Voraussetzung für komplexes Sozialverhalten ist die soziale Kognition, die „das Wissen über die Welt sozialer Geschehnisse, als auch den Prozess des Verstehens von Menschen, ihrer Beziehungen sowie der sozialen Gruppen und Institutionen, an denen sie teilhaben,“ umfasst (Silbereisen, 1995, S. 823).

Sie ermöglicht einem Individuum die interpersonelle Welt zu verstehen, in ihr zu agieren und von ihr zu profitieren. Ein entscheidender Teilaspekt ist dabei die ToM. Erst die Einsicht in die Wünsche, Absichten und Überzeugungen anderer Menschen erlaubt ein besseres Verständnis für zwischenmenschliche Beziehungen in der sozialen Gesellschaft. Somit ist die ToM von essentieller Bedeutung für das Beziehungsverhalten und die soziale Kompetenz (Adolphs, 1999; Förstl, 2007). Vom evolutionären Standpunkt aus wird diskutiert, dass sich die soziale Kognition inklusive der ToM als adaptive Antwort auf ein zunehmend komplexes Umfeld entwickelt haben, sodass Individuen mit guten ToM-Kompetenzen einen größeren sozialen Erfolg und folglich eine größere Chance zur Reproduktion genießen (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006). Eine Anzahl von Studien mit Kindern bietet Hinweise für eine Assoziation der ToM mit diversen wichtigen sozialen Domänen, wie zum Beispiel mit einem erhöhtem prosozialem Verhalten (Hughes & Leekam, 2004; Caputi et al., 2012), mit Sprache und Kommunikation (Slomkowski & Dunn, 1996; Hughes et al., 2011), mit Sensitivität für Kritik (Cutting & Dunn, 2002) und mit der sozialen Kompetenz entsprechend einer Einschätzung von Lehrern (Peterson et al., 2007; Razza & Blair, 2009). Die genannten Studien erlauben die Folgerung, dass Defizite in der ToM durch Fehlwahrnehmung und Fehlinterpretation der Umwelt erhebliche Auswirkungen auf das Sozialverhalten haben können. Im Rahmen der Schizophrenieforschung konnte ein solcher Zusammenhang bestätigt werden, indem sich eine Assoziation zwischen ToM-Defiziten und einer sozialen Dysfunktion im Rahmen der Erkrankung zeigte (Roncone et al., 2002; Brüne et al., 2010). Dieser Aspekt wird im Kapitel 2.3.7 ausführlicher erörtert.

2.1.3 Entwicklung der Theory of Mind

Die ToM beinhaltet verschiedene Komponenten, vor allem aber die Fähigkeit zur Repräsentation von Wünschen und Intentionen anderer sowie deren Überzeugungen. Bei der Betrachtung der Entwicklung der ToM muss zwischen diesen beiden Komponenten unterschieden werden. Dabei entwickelt sich das Verständnis von Wünschen und Intentionen anderer früher als das Verständnis von deren Überzeugungen (Wellman & Cross, 2001; Frith & Frith, 2003). Die Entstehung einer ToM ist jedoch erst durch die Fähigkeit gekennzeichnet zwischen Überzeugungen und Realität zu unterscheiden und auf dieser Basis Handlungen vorauszusagen (Sodian & Thoermer, 2006). Diese Fähigkeit kann ab dem Alter von 3,5 bis 4 Jahren beobachtet werden. Bis die ToM in diesem Alter zum Tragen kommt, sind andere Entwicklungsschritte notwendig, von denen in den folgenden Abschnitten einige wichtige genannt werden. Dabei ist trotz relativ invarianten

Entwicklungsschritten eine große interindividuelle Variabilität zu beachten, welche teilweise durch den Einfluss sozialer Umweltfaktoren begründet werden kann (Carpendale & Lewis, 2004).

Grundlage für die Entwicklung einer ToM ist die Unterscheidung zwischen Menschen und Dingen, welche bereits in den ersten sechs Lebensmonaten erreicht wird (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006; Sodian & Thoermer, 2006). In engem Zusammenhang damit steht die Entwicklung zunehmender sozialer Interaktionskompetenzen gegen Ende des ersten Lebensjahres, wie zum Beispiel die Fähigkeit einer triadischen Interaktion, d.h. einer gleichzeitigen Interaktion zwischen Kind und zwei Erwachsenen bzw. einem Erwachsenen mit Bezug auf ein Objekt (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006; Sodian & Thoermer, 2006). Damit verbunden kommt es auch zunehmend zu referentiellen Gesten, wie das Zeigen auf ein interessantes Objekt, um die Aufmerksamkeit des Erwachsenen zu lenken (Sodian & Thoermer, 2006). Ab dem Alter von etwa 12 Lebensmonaten beginnen die Kinder Informationen über die Blickrichtung der Erwachsenen sowie deren Emotionsausdruck zu nutzen, um eine Voraussage über das gezielte Greifen nach dem Objekt zu machen, was als frühes Zeichen für das Verständnis von Zielen anderer gesehen werden könnte (Frith & Frith, 2003). Ein bedeutender Ausgangspunkt für die Entwicklung der ToM ist des Weiteren die allmähliche Ausbildung einer Selbstwahrnehmung mit Abgrenzung der eigenen Person gegenüber anderen. Gegen Ende des zweiten Lebensjahres, mit ca. 18 - 24 Monaten, erkennt sich das Kind erstmals im Spiegel und beginnt anschließend seinen eigenen Willen zu entdecken (Largo, 2007). In enger Assoziation mit der Selbstwahrnehmung bzw. Ich-Du-Unterscheidung ist in der nachfolgenden Entwicklung eine beginnende Anteilnahme an den Gefühlen anderer Menschen, d.h. ein erstes empathisches Verhalten, zu beobachten (Bischof-Köhler, 1994). Im Spielverhalten, welches die kognitive Entwicklung widerspiegelt, zeigen sich ebenfalls gegen Ende des zweiten Lebensjahres (ab ca. 18 Monaten) Symbolspiele, bei denen einem Gegenstand die Bedeutung eines anderen Gegenstandes verliehen wird (z.B. eine Banane als Telefon; Leslie, 1994). Bei diesem Spiel ist eine Entkopplung des Objektes von seiner ursprünglichen Bedeutung erforderlich, was von einigen Forschern schon als erstes Zeichen des Mentalisierens gesehen wird (Frith & Frith, 2003).

Der erste Teilaspekt der ToM, die Fähigkeit zur Repräsentation von Wünschen und Intentionen, wird nach Erreichen der genannten grundlegenden Entwicklungsschritte im Alter von ca. 2 Jahren deutlich. Die Erkenntnis der Kinder über die Subjektivität von Wünschen und Intentionen zeigt sich zum Beispiel in verbalen Äußerungen, wenn sie darüber sprechen was sie selbst oder andere „wollen“ oder „wünschen“ (Frith & Frith, 2003; Sodian & Thoermer, 2006). In der weiteren Entwicklung kommt die Fähigkeit zwischen Gedanken und Dingen zu unterscheiden hinzu. So verstehen Dreijährige, dass

man zum Beispiel einen realen im Gegensatz zu einem imaginären Hund streicheln kann (Wellman & Estes, 1986). In der Sprache treten nun auch Begriffe wie „denken“ und „wissen“ auf, die auf einen mentalen Zustand hinweisen (Frith & Frith, 2003; Sodian & Thoermer, 2006). Schließlich entwickelt sich gegen Ende des vierten Lebensjahres zunehmend das Verständnis, dass andere Personen neben eigenen Wünschen und Intentionen auch unterschiedliche Überzeugungen haben können, durch die ihre Handlungen geleitet sind (Frith & Frith, 2003; Sodian & Thoermer, 2006). Mit dieser Erkenntnis ist der Erwerb der ToM markiert.

Die Entwicklung der ToM ist damit jedoch nicht abgeschlossen. In den nächsten Jahren folgt eine Erweiterung und Differenzierung der ToM-Fähigkeiten, wobei die spätere Entwicklung weniger gut erforscht ist. Während im Alter von ca. vier Jahren ein Verständnis für die Überzeugungen einer anderen Person besteht (First-Order-Belief: „Maxi glaubt, dass...“), entwickelt sich im Verlauf eine ToM „höhere Ordnung“, so dass ab dem Alter von ca. fünf bis sechs Jahren Kinder verstehen, dass eine andere Person eine Überzeugung über die Überzeugung einer dritten Person haben kann (Second-Order-Belief: „Maxi glaubt, dass Susi glaubt, dass...“; Sullivan et al., 1994). Die Ausbildung einer fortgeschrittenen ToM ist eine wesentliche Voraussetzung für das Verständnis komplexer Sprechakte wie Witz, Metapher, Ironie und „Faux pas“-Situationen (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006). Letztere wird mit einem Alter zwischen 9 und 11 Jahren erreicht (Brüne & Brüne-Cohrs, 2006), wobei eine weitere Ausdifferenzierung der ToM wahrscheinlich bis ins Erwachsenenalter stattfindet (Dumontheil et al., 2010).

2.1.4 Testverfahren zur Theory of Mind

Zur Operationalisierung der ToM-Fähigkeit wurden zahlreiche Aufgaben entwickelt, wovon viele ursprünglich für Kinder konzipiert wurden. Eine der häufigsten Methoden, um die ToM zu untersuchen, ist die Prüfung der Repräsentationsfähigkeit einer Fehlannahme mittels so genannter False-Belief-Aufgaben (Wimmer & Perner, 1983; Baron-Cohen et al., 1985). Um den Test richtig zu lösen, ist die Erkenntnis notwendig, dass andere Menschen Überzeugungen haben können, die von der Realität abweichen, d.h. die Realität muss von der falschen Überzeugung der Person unterschieden werden. Andersherum können die so genannten True-Belief-Aufgaben, bei denen die Überzeugungen der anderen Personen korrekt sind und somit der Realität entsprechen, auch ohne Repräsentation mentaler Zustände, d.h. allein auf der Basis der Realität, gelöst werden. In einer Studie von Hughes et al. (2000) konnte gezeigt werden, dass False-Belief-Aufgaben in gutem Maße retest-reliabel sind. Eine der ersten Studien, welche die Fähigkeit zur

Repräsentation von falschen Überzeugungen prüfte, wurde durch Wimmer und Perner (1983) mit Kindern durchgeführt. In ihrem experimentellen Paradigma „Maxi and the chocolate“ wurde den Kindern eine Geschichte mit Puppen vorgespielt oder eine Zeichnung gezeigt. In der Geschichte legt Maxi eine Schokolade in eine Schublade und verlässt das Zimmer. In seiner Abwesenheit legt seine Mutter die Schokolade in eine andere Schublade. Nach seiner Wiederkehr sucht Maxi nach der Schokolade. Die Kinder wurden gefragt, wo er nach der Schokolade suchen wird. Um die Frage korrekt zu beantworten, ist eine kognitive Repräsentation von Maxis Überzeugung bzw. (Nicht-) Wissen erforderlich, welches sich von der Realität unterscheidet („Ich weiß, dass er nicht weiß, wo die Schokolade ist“; Brüne, 2005a). Eine Variante dieses sogenannten unerwarteten Transfer-Paradigmas, an die auch die Aufgabe der vorliegenden Studie adaptiert ist, ist das so genannte „Sally-Anne-Paradigma“ von Baron-Cohen et al. (1985). In der Bildergeschichte legt das Mädchen Sally eine Murmel in eine Schachtel und verlässt den Raum. Während sie abwesend ist, legt das andere Mädchen Anne die Murmel aus der Schachtel in einen Korb. Sally kommt zurück und die Versuchsperson wird gefragt, wo die Murmel sich befindet (Kontrollfrage) und wo Sally nach der Murmel suchen wird (Testfrage). Die richtige Antwort lautet, dass Sally in der Schachtel suchen wird, da sie nicht wissen kann, dass Anne die Murmel verlegt hat.

Bei beiden oben genannten Paradigmen handelt es sich um First-Order-Belief-Aufgaben, bei denen die Repräsentation einer Fehlannahme einer anderen Person geprüft wird („Sally denkt, dass...“). Die Second-Order-Belief-Aufgaben messen komplexere ToM-Fähigkeiten. Hierbei geht es um die Prüfung der Fähigkeit zu verstehen, dass eine andere Person auf der Basis einer falschen Überzeugung einer weiteren Person handeln und damit eine Überzeugung über eine Überzeugung haben kann („belief about belief“; Wimmer & Perner, 1983). Übertragen auf die Sally-Anne-Aufgabe heißt das folgendes: Während Anne die Murmel verlegt, wird sie heimlich von Sally beobachtet. Die Testfrage lautet: „Wenn Sally zurückkommt, was wird Anne denken, was Sally glaubt, wo die Murmel ist?“ (Nagy, 2010).

Neben den False-Belief-Aufgaben gibt es noch andere Tests, die speziell für ältere Kinder und Erwachsene entwickelt wurden. Generell gibt es Testverfahren, die mit verbalem oder nonverbalem Material arbeiten. Ein Beispiel für ein Testverfahren mit verbalen Material ist der „Strange Stories Task“ von Happe (1994), bei dem den Versuchspersonen Fragen zu Geschichten gestellt werden. Durch die Verwendung figurativer Sprache soll das Erkennen von zum Beispiel Notlügen, Sarkasmus oder Witzen geprüft werden. Dabei zeigte sich jedoch in Arbeiten mit der Originalversion als auch mit zwei modifizierten Versionen eine deutliche Abhängigkeit der Testleistung von der verbalen Intelligenz (Jolliffe & Baron-Cohen, 1999; Kaland et al., 2002). Nonverbale

Testverfahren prüfen die ToM zum Beispiel in Form von Bilderwitzen (Corcoran et al., 1997; Gallagher et al., 2000) oder geometrischen Figuren (Castelli et al., 2002; Blakemore et al., 2003). In der letzteren Aufgabenart sollen animierte geometrische Figuren in ihrer interaktiven Bewegung miteinander eine gewisse Intentionalität suggerieren.

2.1.5 Erklärungsansätze für die Entwicklung von Theory of Mind

Während sich die ToM-Forscher über die empirischen Befunde der ToM-Entwicklung weitgehend einig sind (vgl. Kap. 2.1.3), ist der Mechanismus dieser Entwicklung umstritten. Als Erklärungsansätze für das Entstehen einer ToM stehen sich traditionell drei Positionen gegenüber, die in den folgenden Abschnitten in ihren Grundzügen beschrieben und nachfolgend gegenübergestellt werden.

Die „Theorie-Theorie“ nach Perner (1991) geht davon aus, dass Menschen ein Wissenssystem darüber besitzen, wie die Welt funktioniert. Diese nicht-sichtbaren theoretischen Konstrukte ermöglichen es ein Verhalten bzw. eine Handlung zu erklären, ohne sich in den anderen Menschen hineinversetzen zu müssen. Das Kind wird als Wissenschaftler gesehen, welches Hypothesen testet und verwirft und so sein Wissen ständig modifiziert und reorganisiert. Dabei entwickelt es durch soziale Erfahrungen ein schrittweise zunehmendes komplexes Verständnis für mentale Zustände und menschliches Verhalten (Meltzoff, 1999). Laut Perner (1991) wird die ToM durch eine Reihe kognitiver Entwicklungsschritte erreicht, die im Grunde genommen zu einer Veränderung des Repräsentationsverständnisses führen. Nach einem ersten Verständnis für die eigene Person als handelndes Objekt folgt die Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen Realität und hypothetischen Situationen und schließlich das metarespräsentationale Verständnis für mentale Zustände. Letzteres ermöglicht den Kindern sowohl eigene mentalen Zustände als auch die einer anderen Person zu reflektieren (Perner, 1991; Brüne, 2008).

Die Simulationstheorie führt die ToM-Entwicklung auf die zunehmende imaginative Fähigkeit eines Kindes zurück, sich in die Position eines anderen Menschen hineinzuversetzen, um ihn so zu verstehen und damit seine Handlung zu erklären und vorherzusagen (Davies & Stone, 1995). Dabei stellt sich das Kind basierend auf seinen eigenen Erfahrungen die Situation des anderen vor und überträgt anschließend den simulierten mentalen Zustand auf die andere Person, wobei jedoch die eigene Perspektive oder aber der Zustand der Realität erfolgreich unterdrückt werden muss (Sodian & Thoermer, 2006; Brüne, 2008). Folglich sind für diesen Ansatz die Introspektion und Imitation von großer Bedeutung. Aus diesem Grund werden zur Untermauerung der

Simulationstheorie häufig die Spiegelneurone herangezogen, die gleichermaßen bei der Ausführung einer Bewegung als auch bei der Beobachtung von Bewegungen anderer aktiviert werden und somit eine wichtige Bedeutung für die Bewegungsimitation und das Verständnis der Handlungen anderer haben (Gallese et al., 1996; Gallese & Goldman, 1998).

Die dritte Theorie zur ToM wird als Modularitätstheorie bezeichnet und beinhaltet die Annahme, dass die ToM auf angeborene Mechanismen oder so genannte Module zurückzuführen ist, die auf die Verarbeitung sozialer Informationen spezialisiert sind (Sodian & Thoermer, 2006). Leslie (2004), einer der Hauptvertreter dieser Theorie, führt die Entwicklung der ToM auf eine schrittweise Ausreifung dreier solcher angeborener Module zurück. Das erste Modul ermöglicht dem Kind zunächst die Unterscheidung zwischen Agenten und Nicht-Agenten (engl. „Theory of Body Mechanism“). Diesem folgt die Ausreifung des Moduls für das Verständnis der Intentionalität von Handlungen (engl. „Theory of Mind Module 1“) und schließlich das Modul für die Fähigkeit zur Repräsentation der mentalen Zustände anderer (engl. "Theory of Mind Module 2"; Leslie et al., 2004). Insgesamt sind Modularitätstheoretiker der Meinung, dass ein metarepräsentationales Verständnis für mentale Zustände und insbesondere falsche Überzeugungen anderer schon ausgereift ist, bevor die Kinder die entsprechenden Aufgaben richtig lösen können. Mit anderen Worten besitzen jüngere Kinder zwar das ausgereifte ToM-Modul, können dieses jedoch nicht korrekt anwenden, da sie noch Schwierigkeiten bei der selektiven Unterdrückung ihres eigenen Wissens haben. Das Scheitern bei False-Belief-Aufgaben bei jüngeren Kleinkindern wird somit nicht auf fehlende Kompetenzen, sondern auf einen Unterschied in der Anwendung der ToM-Fähigkeiten im Vergleich zu den Erwachsenen zurückgeführt (Sodian & Thoermer, 2006).

Während die Modularitätstheorie durch das Vorhandensein angeborener Mechanismen eine biologische Herangehensweise an die Entwicklung der ToM hat, steht in der Theorie-Theorie und der Simulationstheorie das aktive Kind im Mittelpunkt, welches durch eigene Erfahrungen selbstständig zu einer ToM gelangt. Carpendale und Lewis (2004) kritisieren an allen drei Ansätzen eine zu geringe Bedeutung der sozialen Umwelt für den Entwicklungsprozess. Sie schlagen ein sogenanntes Modell der epistemischen Triade vor, bei dem die Entwicklung der ToM im Rahmen einer triadischen Interaktion zwischen dem Kind, der kindlichen Erfahrung der Welt sowie der Kommunikation mit anderen Menschen über ihre Erfahrungen und Überzeugungen geschieht. Insgesamt ist der Streit zwischen den verschiedenen Ansätzen noch nicht gelöst, wobei jedoch eine Ergänzung untereinander nicht ausgeschlossen ist.

2.1.6 Neuronale Korrelate der Theory of Mind

Eine Untersuchung der neuronalen Korrelate der ToM wurde seit dem Ende des letzten Jahrhunderts durch die parallele Entwicklung funktioneller bildgebender Verfahren ermöglicht. Während die Positronen-Emissions-Tomographie¹ (PET) eher selten angewendet wurde (Fletcher et al., 1995; Calarge et al., 2003), hat sich vor allem die fMRT-Untersuchung² wegen ihrer nicht-invasiven Methode zur Erforschung der ToM-Areale etabliert (Gallagher et al., 2000; Sommer et al., 2007; für einen Überblick vergleiche Mar, 2011). Insgesamt weisen die bildgebenden Studien auf ein Netzwerk von Hirnarealen hin, welches für die ToM wichtig zu sein scheint. Als Kernregionen werden vor allem der mediale präfrontale Kortex (MPFC; Brodmann-Areal (BA) 9/10/32) inklusive dem anterioren cingulären Kortex (ACC) und der temporo-parietaler Übergang (engl. „temporo parietal junction“; TPJ; BA 39/40) betrachtet (Brunet-Gouet & Decety, 2006; Carrington & Bailey, 2009; Mar, 2011). Obwohl lange Zeit die vorrangige Meinung bestand, dass der MPFC als Hauptregion für die ToM fungiert, wurde in den letzten Jahren zunehmend die Rolle der vor allem rechten TPJ für die Attribution von mentalen Zuständen diskutiert (Carrington & Bailey, 2009; Van Overwalle & Baetens, 2009; Mar, 2011). Zudem haben sich als weitere wichtige Regionen für die ToM der mediale parietale Kortex, darunter insbesondere der posteriore cinguläre Kortex (PCC) und der Precuneus, der inferiore frontale Kortex (IFC), der superiore temporale Sulcus (STS) sowie die temporalen Pole herauskristallisiert (Gallagher & Frith, 2003; Brüne & Brüne-Cohrs, 2006; Carrington & Bailey, 2009; Mar, 2011). Die Bedeutung der einzelnen Regionen für das neuronale Netzwerk der ToM ist bislang noch nicht eindeutig geklärt. Zu beachten ist, dass in den durchgeführten Studien unterschiedliches Stimulusmaterial verwendet wurde, wobei häufig keine Unterscheidung zwischen spezifischen ToM-Komponenten gemacht wurde, so dass die Ergebnisse nur unvollständig vergleichbar sind. In dem Übersichtsartikel von Carrington und Bailey (2009) hat die Art des Paradigmas zwar keinen signifikanten Effekt auf das Muster der ToM-Aktivierung gezeigt, allerdings scheint es Hinweise dafür zu geben, dass die Aktivität in gewissen Subregionen mit der Attribution einzelner mentaler Zustände assoziiert ist. Gobbini et al. (2007) zum Beispiel

¹ Bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, bei dem die Verteilung einer schwach radioaktiv markierten Substanz im Organismus sichtbar gemacht wird und damit biochemische und physiologische Funktionen abgebildet werden.

² Bildgebendes Verfahren, bei dem mittels einem starken Magnetfeld und ohne Anwendung von Röntgenstrahlen Schnittbilder des Gehirns erzeugt werden. Durch die gleichzeitige Messung regionaler Durchblutungsveränderungen, welche durch den Energiebedarf aktivierter Nervenzellen hervorgerufen werden, ist eine Darstellung funktioneller Abläufe während einer spezifischen Aufgabenstellung möglich (vgl. Kap. 3.2.4.1).

fanden in ihrer fMRT-Studie, in der sie die aktivierten Hirnregionen für zwei ToM-Aufgaben verglichen, Unterschiede im Aktivierungsmuster für die einzelnen Aufgaben. Während die False-Belief-Geschichten eine stärkere Aktivität im anterioren paracingulären Kortex, PCC/Precuneus und TPJ evozierten, zeigten sich bei den Aufgaben mit intentionaler Bewegung animierter geometrischer Figuren Aktivierungen im posterioren STS, frontalen Operculum und inferioren Parietallappen. Ciaramidaro et al. (2007) konnten ebenfalls aufzeigen, dass der MPFC und die rechte TPJ je nach geprüfter Intentionalität in unterschiedlichem Ausmaß aktiviert werden

Im Verhältnis zur Gesamtzahl der bildgebenden Studien haben nur wenige Untersuchungen klar zwischen einzelnen ToM-Komponenten im Sinne der Attribution einzelner mentaler Zustände unterschieden. Bildgebende Studien, die sich wie in der vorliegenden Studie mit der wesentlichen ToM-Komponente der Überzeugungsattribution auseinandergesetzt haben, konnten jedoch ebenfalls den MPFC und die TPJ als Kernregionen beschreiben (vgl. Abb. 2 aus Carrington & Bailey, 2009). In einer neueren Studie von Döhnell et al. (2012) zeigte sich die Aktivierung des MPFC dabei speziell im Rahmen der False-Belief-Attribution, während die rechte TPJ im Vergleich zur Kontrollbedingung sowohl während den False-Belief- als auch während den True-Belief-Aufgaben mehraktiviert wurde. Dieses Ergebnis weist laut Autoren auf eine mögliche allgemeine Bedeutung der TPJ für die Mentalisierungsfähigkeit hin, unabhängig davon, ob die repräsentierten Überzeugungen mit der Realität übereinstimmen oder nicht. An dieser Stelle besonders hervorzuheben ist die Studie von Sommer et al. (2007), da hier ein fast identisches Paradigma wie in der vorliegenden Studie verwendet wurde. Die Autoren untersuchten bei insgesamt 16 Personen die neuronalen Korrelate der Überzeugungsattribution mittels eines unerwarteten Transferparadigmas entsprechend dem Sally-Anne-Paradigma von Baron-Cohen et al. (1985), wobei die Bildergeschichten aus sieben Bildern zusammengesetzt waren, während das aktuelle Paradigma fünf Bilder beinhaltet. In den Geschichten wurde gezeigt, wie ein Gegenstand in Anwesenheit (True-Belief) oder Abwesenheit (False-Belief) eines der Protagonisten von einem Behälter in einen anderen gelegt wird. Im letzten Bild sucht dieser Protagonist nach dem Gegenstand in einem der Behälter und die Versuchspersonen sollten beantworten, ob sie das Suchverhalten erwartet oder nicht erwartet hatten. Die False-Belief-Geschichten erfordern zur richtigen Lösung der Aufgabe die Fähigkeit zur Repräsentation der Überzeugung des Protagonisten bezüglich der Lokalisation des Objektes, auch wenn sich diese aufgrund des unbeobachteten Objekttransfers von der Realität unterscheidet. Andersherum ist bei der Bearbeitung der True-Belief-Geschichten keine Unterscheidung zwischen Realität und dem mentalen Zustand des Protagonisten notwendig, da der Protagonist den Objekttransfer beobachtet und somit über die reale Lokalisation des Objektes informiert

ist. Durch die Subtraktion der fMRT-Aktivierungen während der True-Belief-Bedingung von den Aktivierungen während der False-Belief-Bedingung konnten die Areale identifiziert werden, die für die Überzeugungsattribution wichtig sind. Dabei handelte es sich um Areale im frontalen Kortex, wobei vor allem der dorsale Anteil des ACC (BA 32), der rechte dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC; BA 9), der mittlere frontale Gyrus (BA 6) und der rechts laterale rostrale Präfrontalkortex (PFC; BA 10) aktiviert wurden. Daneben zeigten sich auch Aktivierungen in der rechten TPJ (BA 39), dem rechten mittleren temporalen Gyrus (BA 21) und dem Precuneus (BA 7). In Abbildung 1 sind die bildgebenden Ergebnisse der Studie dargestellt. Auch diese Studie betont wiederum die Bedeutung des PFC und der TPJ für die ToM im Allgemeinen bzw. die Überzeugungsattribution im Speziellen.

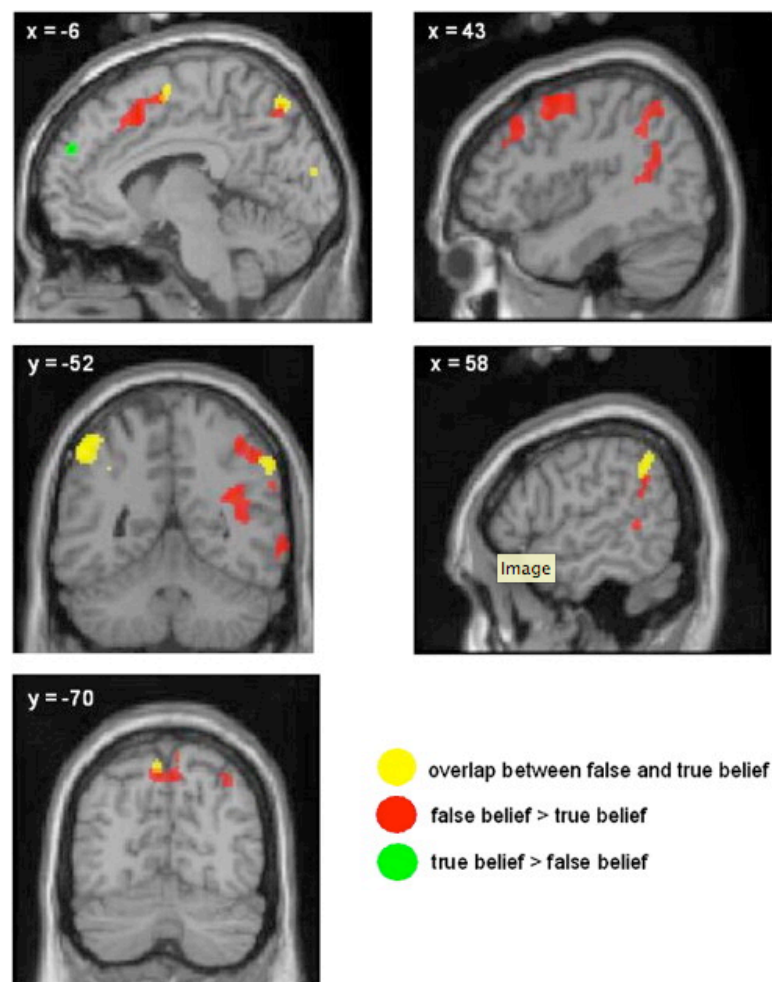


Abbildung 1 (entsprechend der Abbildung 2 aus Sommer et al., 2007):

Gemeinsame Aktivierungsareale für die False-Belief und True-Belief (gelb) sowie spezifische Aktivierungsareale für False-Belief (rot) und True-Belief (grün).

2.2 Schizophrenie

Die Schizophrenie ist ein heterogenes psychiatrisches Krankheitsbild, welches im Wesentlichen durch Störungen des Denkens, der Wahrnehmung und der Affektivität gekennzeichnet ist. Sie ist mit ca. 30% eine der häufigsten Diagnosen im stationären Bereich der Psychiatrie (Kasper & Volz, 2008). Bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts wurde der Krankheitszustand mit dem Begriff „Dementia praecox“ („frühzeitige Verblödung“) beschrieben, welcher durch den deutschen Psychiater Emil Kraepelin (1856-1926) geprägt wurde (Kraepelin, 1896). Der Begriff „Schizophrenie“ (von altgriechisch *σχίζειν* *schizein* „abspalten“ und *φρήν* *phrēn* „Seele, Zwerchfell“) wurde erstmals 1911 von dem Schweizer Psychiater Eugen Bleuler (1857-1939) eingeführt und sollte die für ihn zentrale Symptomatik der Spaltung des psychischen Erlebens kennzeichnen (Bleuler, 1911). Seine Beschreibung der Symptomatik und des Krankheitsverlaufes ist in den Grundzügen auch heute noch beibehalten.

2.2.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese

Die Lebenszeitprävalenz, d.h. die Wahrscheinlichkeit eines Individuums, im Laufe des Lebens an Schizophrenie zu erkranken, liegt weltweit zwischen 0.5 und 1.6 %. Die jährliche Inzidenz, d.h. die Häufigkeit von Neuerkrankungen in einem Jahr, wird weltweit zwischen ca. 0.02 und 0.04 % oder 2 bis 4 pro 10.000 Einwohner geschätzt (Kasper & Volz, 2008). Inzidenz und Prävalenz zeigen bei Anwendung von engen Diagnosekriterien eine transkulturelle Stabilität (Rössler et al., 2005). Die Erkrankung manifestiert sich vor allem zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr. Dabei erkranken Männer etwa 3-4 Jahre früher als Frauen, während das Lebenszeitrisiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, geschlechtsunabhängig ist (Kasper & Volz, 2008). Die Mortalität ist bei schizophrenen Patienten mit 10 % deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung, was vor allem auf die erhöhte Suizidrate zurückzuführen ist (Kasper & Volz, 2008).

In der Literatur besteht ein Konsensus über eine multifaktorielle Entstehungsursache der Schizophrenie. Von allen Risikofaktoren ist die genetische Kausalität durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien am besten belegt und scheint am bedeutendsten zu sein. So ergaben Studien mit eineiigen Zwillingen eine 50 %ige Konkordanzrate, während sie bei zweieiigen Zwillingen in etwa 15 % beträgt (Möller et al., 2005). Zudem werden biologische Vulnerabilitätsfaktoren diskutiert, unter anderem embryonale Entwicklungsstörungen und frühkindliche hirnorganische Störungen im Sinne einer

„Minimal Brain Damage“ (Mäki et al., 2005; Tandon et al., 2008). Auch neurochemische Veränderungen im Neurotransmitterhaushalt (v.a. Dopamin, jedoch auch andere Neurotransmitter wie Serotonin, Glutamat und Gamma-Amino-Buttersäure) gelten als Erklärungsansatz (Javitt, 2010; Shin et al., 2011; Yin et al., 2012), wobei die genaue Rolle dieser hochkomplexen biochemischen Prozesse noch nicht vollständig geklärt ist (Möller et al., 2005; Falkai, 2008). Schließlich sind auch Umwelteinflüsse im Sinne von Stressoren oder aber Drogen- bzw. Cannabisabusus (Sewell et al., 2009) an der Krankheitsgenese beteiligt. Insgesamt sind die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge noch Gegenstand der aktuellen Forschung. Als attraktivstes ätiopathogenetisches Modell gilt das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell (Zubin & Spring, 1977; Nuechterlein & Dawson, 1984), in dem ein Zusammenspiel von genetischer oder biologischer Prädisposition (Vulnerabilität), äußeren Belastungen (Stress) und individuellen Bewältigungsstrategien (Coping-Mechanismen) zur Entwicklung einer Schizophrenie führt.

2.2.2 Symptomatik

In der deutschsprachigen Psychiatrie ist die Einteilung der Symptome nach Eugen Bleuler weiterhin üblich. Anders wie Kraepelin sah Bleuler das Leiden nicht als ein homogenes Störungsbild an, sondern sprach von einer „Gruppe der Schizophrenien“. Die Symptome unterteilte er dabei in Grundsymptome (Assoziationslockerung, Affektstörung, Ambivalenz, Autismus) und akzessorische Symptome (Wahn, Halluzination, Katatonie; Bleuler, 1911). In der Folgezeit wurden weitere Einteilungskonzepte entwickelt. Der deutsche Psychiater Kurt Schneider (1887-1967) versuchte mit seiner Lehre erstmalig die Diagnostik zu standardisieren. Er unterteilte Symptome ersten Ranges (z.B. Wahnwahrnehmungen, akustische Halluzinationen und Gedankenentzug), die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Diagnose der Schizophrenie ermöglichen, von Symptomen zweiten Ranges (z. B. Wahneinfälle, andere Halluzinationen und Affektveränderungen), die für die Diagnosestellung eine geringere Gewichtung haben (Schneider, 2007). Diese Unterteilung galt als Grundlage für die spätere Ausarbeitung der heute gültigen Diagnosesysteme (International Classification of Diseases (ICD) und Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)). Ebenfalls einflussreich für die Kategorisierung der Symptome war die Einteilung in positive und negative Symptome (Andreasen & Olsen, 1982). Nachfolgend wurden die beiden Symptomgruppen durch die dritte Dimension der „Desorganisation“ erweitert (Liddle, 1987; Cuesta & Peralta, 1995).

Die Positivsymptomatik beschreibt ein Übermaß oder eine Verzerrung normaler psychischer Funktionen. Dazu gehören zum Beispiel Halluzinationen, Wahnphänomene sowie Ich-Störungen wie Gedankeneingebung und Gedankenlautwerden. Im Gegensatz dazu beinhaltet die Negativsymptomatik eine Verminderung oder einen Verlust normaler psychischer Funktionen wie zum Beispiel Spracharmut (Alogie), Affektverflachung, Initiativlosigkeit, Antriebshemmung und sozialer Rückzug (Lautenbacher, 2008). Die Kategorie der Desorganisation zeigt sich in erster Linie durch formale Denkstörungen wie Denkzerfahrenheit und Gedankenabreißen sowie inadäquaten Affekt (Liddle, 1987). Während zu Beginn der Erkrankung vor allem die Positivsymptomatik ein wesentliches therapeutisches Problem darstellt, ist für den langfristigen Verlauf inklusive den Rehabilitationsmöglichkeiten insbesondere die Negativsymptomatik von Bedeutung (Guaiana et al., 2007; Kasper & Volz, 2008). Allgemein stellt die Erkrankung ein heterogenes Erscheinungsbild mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Symptomen dar, wobei jedoch die genannten drei Symptomcluster der Positiv-, Negativ- und Desorganisationssymptome stets in unterschiedlichem Ausmaß vorkommen.

2.2.3 Neurokognitive Defizite und Beeinträchtigung der sozialen Funktionsfähigkeit

Im Rahmen der schizophrenen Erkrankung stehen neben den genannten Symptomen ebenfalls neurokognitive Beeinträchtigungen im Vordergrund. Diese erstrecken sich über fast alle kognitiven Domänen (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Fioravanti et al., 2005; Dickinson et al., 2008), wobei vor allem das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit sowie die Exekutivfunktionen betroffen sind (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Elvevag & Goldberg, 2000). Dabei sind die Beeinträchtigungen teilweise bereits in der ersten Krankheitsphase (Eastvold et al., 2007; Meshulam-Gately et al., 2009) oder schon im Prodromalstadium (Keefe et al., 2006) bis in der Kindheit (Jones et al., 1994; Cannon et al., 2000; Bilder et al., 2006) vorhanden. Auch gesunde nahe Verwandte mit erhöhtem genetischen Risiko für eine Schizophrenie scheinen in einer Reihe neurokognitiver Domänen beeinträchtigt zu sein (Keefe et al., 2006; Keshavan et al., 2010), was die Bedeutung der Defizite als mögliches Vulnerabilitätsmerkmal der Erkrankung unterstreicht. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf erscheinen die Kognitionsdefizite stabil (Heaton et al., 2001; Kurtz, 2005; Palmer et al., 2009; Bozikas & Andreou, 2011). Dabei scheint es eher eine Assoziation mit Negativ- als mit Positiv- oder Desorganisationssymptomen zu geben (Thoma & Daum, 2005; Palmer et al., 2009).

Daneben ist auch die häufig zu beobachtende Beeinträchtigung in der sozialen

Interaktion von Schizophrenen mit einhergehendem sozialen Rückzug hervorzuheben. Erkrankte haben oft Schwierigkeiten soziale Rollen und Erwartungen zu erfüllen, ein unabhängiges Leben mit stabiler beruflicher Situation zu führen sowie Beziehungen mit anderen Menschen einzugehen oder aufrechtzuerhalten, unter anderem aufgrund einer reduzierten Fähigkeit, effektiv an der Kommunikation teilzunehmen (Wiersma et al., 2000; Straube et al., 2008). All dies zieht Einschränkungen sowohl im persönlichen als auch im beruflichen Leben nach sich. Die sozialen und beruflichen Einbußen sind im aktuellem DSM IV unter einem eigenen Kriterium erfasst, was die Relevanz dieser Beeinträchtigungen deutlich macht. Auch die Defizite im Bereich der sozialen Kompetenzen können der psychotischen Erstmanifestation vorausgehen (Davidson et al., 1999; Velthorst et al., 2010; Cornblatt et al., 2012), was als prodromales Merkmal oder aber als Vulnerabilitätsfaktor interpretiert werden kann. Häufig verschlechtern sich die sozialen Defizite im Verlauf der Erkrankung und tragen zudem zur Rückfallrate und Notwendigkeit der Re-Hospitalisation bei (Pinkham et al., 2003). Eine wichtige Bedeutung für das soziale Funktionsniveau und den Outcome im Langzeitverlauf wird den erwähnten neurokognitiven Defiziten zugeschrieben, wobei sich teilweise eine größere Auswirkung auf den Alltag durch Kognitionsdefizite als durch Symptome der Erkrankung zeigte (Green et al., 2000; Liddle, 2000; Green et al., 2004). Daneben werden auch spezifische Störungen im Bereich der sozialen Kognition, unter anderem der ToM, in enger Assoziation mit dem sozialen Funktionsniveau schizophrener Patienten und dem funktionellen Outcome diskutiert (Couture et al., 2006; Fett et al., 2011; Horan et al., 2012). Auch diese scheinen bereits während der frühen Erkrankungsphase vorhanden zu sein und stellen sich im weiteren Verlauf als relativ stabil dar (Green et al., 2012; Horan et al., 2012). Eine ausführliche Erörterung der Assoziation zwischen Störungen der sozialen Kompetenzen und der ToM bei Schizophrenen folgt im Kapitel 2.3.6.

2.2.4 Diagnostik und Einteilung in Subtypen

Die Diagnosestellung erfolgt anhand eines operationalisierten Klassifikationssystems. Die heute gültigen Diagnosesysteme sind das internationale Klassifikationssystem ICD-10 (International Classification of Diseases, tenth edition; World Health Organization, 1994) und das im amerikanischen Raum verwendete DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition; American Psychiatric Association, 2000), wobei jeweils für die Diagnose genau definierte Kriterien erfüllt sein müssen. Im ICD-10 gelten folgende acht diagnostische Kriterien für die Diagnosestellung:

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
2. Kontroll- und Beeinflussungswahn, das Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen
4. Anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
6. Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Danebenreden
7. Katatone Symptome wie Erregung, Stereotypien, wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus, Stupor
8. Negative Symptome wie Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte

Mindestens ein eindeutiges Symptom der Gruppen 1-4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5-8 müssen für mindestens einen Monat lang erfüllt sein. Ausschlusskriterien sind Gehirnerkrankungen, Intoxikationen, Drogeneinfluss und Entzugssyndrome.

Aufgrund der klinisch heterogenen Symptomatik werden innerhalb der Klassifikationssysteme Subtypen unterschieden, die nach den jeweils dominierenden Symptomen definiert werden. Innerhalb der ICD-10 werden drei Hauptformen der Schizophrenie genannt. Die häufigste Form ist die paranoide Schizophrenie (F 20.0), die durch Wahnvorstellungen gekennzeichnet und meist von akustischen Halluzinationen begleitet ist. In der vorliegenden Studie gilt diese Form der Schizophrenie als zwingendes Einschlusskriterium (vgl. Kap. 3.1.2). Darüber hinaus wird die hebephrene Form (F 20.1) genannt, bei der affektive Veränderungen wie z.B. eine läppische Grundstimmung, übertriebene Heiterkeit oder Gleichgültigkeit im Vordergrund stehen. Dieser Subtyp beginnt häufig schon im Jugendalter und somit früher als die anderen Formen. Die katatone Form (F 20.2) ist wiederum durch psychomotorische Störungen gekennzeichnet, die zwischen Extremen wie Erregung und Stupor oder Befehlsautomatismen und Negativismus variieren können. Neben diesen „klassischen“ Formen werden im ICD-10 noch die undifferenzierte Schizophrenie, die Schizophrenia simplex, sonstige und nicht näher bezeichnete Schizophrenien sowie die postschizophrene Depression und ein schizophrenes Residuum unterschieden (World Health Organization, 1994).

2.2.5 Krankheitsverlauf und Prognosefaktoren

Die Schizophrenie kann akut innerhalb weniger Tage bis Wochen oder schleichend über einen längeren Zeitraum auftreten. Bei der Mehrzahl der Patienten tritt vor den ersten

psychotischen Symptomen eine Prodromalphase auf, die durchschnittlich ein bis vier Jahre andauert (Kasper & Volz, 2008). Sie ist vor allem von einer depressiven Stimmung einhergehend mit Angst, Unruhe oder Schlafstörungen geprägt und kann von einem Abfall der Leistungsfähigkeit und einem sozialen Rückzug begleitet werden (Elkhazen et al., 2003). Da diese Symptome differentialdiagnostisch unspezifisch sind, wird die Prodromalphase häufig übersehen. In der Akutphase der Erkrankungen, die Wochen bis Monate dauert, stehen meist ausgeprägte positive Symptome wie Wahn, Halluzination und Ich-Störungen im Vordergrund (Kasper & Volz, 2008). Der Verlauf nach der ersten psychotischen Episode ist entsprechend der Heterogenität der Symptomatik sehr unterschiedlich, so dass eine Aussage über die Prognose im Einzelfall schwer ist. Typischerweise verläuft die Erkrankung in unregelmäßigen Schüben mit dazwischen liegenden symptomfreien, minimal symptomatischen oder zunehmend von Residualsymptomatik geprägten Intervallen. Dabei ist die Residualsymptomatik zwischen den Episoden vor allem durch Negativsymptomatik gekennzeichnet. Seltener erkranken Patienten einmalig mit nachfolgend völliger Remission oder entwickeln einen chronisch-progredienten Verlauf (Kasper & Volz, 2008).

Als Prognosefaktoren für einen günstigen Verlauf gelten unter anderem eine kurze Dauer der unbehandelten Psychose, das weibliche Geschlecht, ein späterer Krankheitsbeginn, eine akut einsetzende und fulminante Initialsymptomatik, der Nachweis auslösender Ereignisse, das Überwiegen von Positivsymptomatik sowie die Einbindung in ein soziales Umfeld (Möller et al., 2005).

2.2.6 Therapie

Die Therapie der Schizophrenie folgt heute einem multimodalen Ansatz, der pharmakologische und psychosoziale Maßnahmen wie Psychotherapie, Psychoedukation und sozio-rehabilitative Interventionen verbindet. Behandlungsziel ist eine weitgehende Symptommfreiheit sowie langfristig die Ermöglichung einer selbstbestimmten Lebensführung (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2006).

In der Akutphase der Schizophrenie ist vor allem die Therapie mit antipsychotischer Medikation (sog. Neuroleptika) wichtig, um die häufig sehr belastende im Vordergrund stehende Positivsymptomatik zu reduzieren sowie selbst- und fremdgefährdendes Verhalten zu verhindern (Cattapan-Ludewig et al., 2012). Neuroleptika entfalten ihre Hauptwirkung durch Blockade der Dopamin-D₂-Rezeptoren und führen damit zu einer Dämpfung der dopaminergen Überaktivität im Zentralnervensystem (Möller et al., 2005). Unterschieden werden die klassischen, sogenannten typischen Neuroleptika (z. B.

Haloperidol) und die neueren, sogenannten atypischen Neuroleptika (z. B. Clozapin, Risperidon, Olanzapin). Letztere zeichnen sich bei vergleichbarer Wirkung auf die Positivsymptomatik durch ein geringeres Vorkommen extrapyramidalmotorischer Störungen im Sinne einer akinetisch-rigiden Symptomatik aus, welche als klassische Nebenwirkung der Therapie mit typischen Neuroleptika gelten. Zudem gibt es Hinweise für eine bessere Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika bezüglich der Negativsymptomatik sowie kognitiver Defizite, weshalb sie in erster Linie empfohlen werden (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2006; Cattapan-Ludewig et al., 2012). Für die vorliegende Studie wurden Patienten mit atypischer Neuroleptikatherapie bevorzugt (siehe Kapitel 3.1.1), um die Eventualität einer verlangsamten Reaktionszeit in Zusammenhang mit extrapyramidalmotorischen Störungen zu minimieren. Als ergänzende Pharmakotherapie gelten Benzodiazepine im Falle von Angst und Agitiertheit sowie Antidepressiva bei begleitender depressiver Symptomatik oder persistierender Negativsymptomatik (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, 2006).

Das Abklingen der akut-psychotischen Symptomatik fördert die Gesprächs- und Kooperationsbereitschaft der Patienten, so dass psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen an Bedeutung gewinnen. Daneben bleibt jedoch die Pharmakotherapie zur Stabilisierung des Patienten und zur Rezidivprophylaxe bedeutsam (Möller et al., 2005; Cattapan-Ludewig et al., 2012).

2.2.7 Neuroanatomische und hirnfunktionelle Veränderungen

Durch moderne bildgebende Verfahren und neuropathologische Untersuchungen wurden bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen sowohl generelle als auch lokalisierte hirnstrukturelle Veränderungen nachgewiesen. Häufig repliziert ist eine Erweiterung der Ventrikel, insbesondere der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels (Lawrie & Abukmeil, 1998; Wright et al., 2000; Steen et al., 2006). In engem Zusammenhang dazu zeigte sich in zahlreichen Studien eine zerebrale Volumenverminderung (Atrophie) des gesamten Gehirns sowie lokalisierter Regionen (Fornito et al., 2009; Bora et al., 2011). Hierzu zählt ein Verlust der grauen Substanz in der Amygdala-Hippocampus-Region des medialen Temporallappens (Nelson et al., 1998; Wright et al., 2000; Heckers & Konradi, 2010) und in superior temporalen kortikalen Regionen (Shenton et al., 2001; Honea et al., 2005). Häufig erwähnt wird auch eine Volumenminderung des Thalamus (Ettinger et al., 2001; Adriano et al., 2010) und des Corpus callosum (Goghari et al., 2005; Rotarska-Jagiela et al., 2008). Des Weiteren sind Veränderungen in frontalen Regionen, wie ACC sowie medialer und inferiorer

Frontalkortex genannt (Glahn et al., 2008; Bora et al., 2011). Erwähnt, jedoch weniger gesichert sind auch Veränderungen der grauen Substanz in anderen frontalen Strukturen wie den orbitofrontalen Regionen, in parietalen Strukturen wie dem supramarginalen und angulären Gyrus sowie in subkortikalen Strukturen wie dem Cerebellum und den Basalganglien (Shenton et al., 2001). Zunehmend gibt es Hinweise dafür, dass weniger die Veränderungen in den separaten Arealen per se, sondern eine gestörte Konnektivität zwischen den Hirnregionen für die klinischen Symptome und die neurokognitiven Defizite, wie sie im Rahmen der Schizophrenie beobachtet werden, verantwortlich sind (Pettersson-Yeo et al., 2011). So wurden in einer Reihe von Diffusion Tensor Imaging³ (DTI) - Studien Veränderungen in der weißen Substanz beschrieben. Diese besteht aus Leitungsbahnen, die eine anatomische Verbindung zwischen einzelnen grauen Hirnregionen herstellen, so dass eine Veränderung dieser Bahnen eine potentielle Dyskonnektivität zwischen den verschiedenen Hirnarealen bedeuten könnte. Am meisten erwähnt ist dabei eine reduzierte Konnektivität vor allem der (prä-) frontalen und temporalen Areale (vergleiche die Übersichtsarbeiten von Kyriakopoulos et al., 2008; Ellison-Wright & Bullmore, 2009; Pettersson-Yeo et al., 2011).

In einigen Untersuchungen konnten schon bei Patienten mit erster Manifestation einer Psychose neuroanatomische Auffälligkeiten der grauen (Ettinger et al., 2001; Job et al., 2002; Steen et al., 2006; Adriano et al., 2010) sowie weißen Substanz (Perez-Iglesias et al., 2010) gefunden werden, wobei es möglicherweise im Verlauf der Erkrankung zum Einbezug weiterer kortikaler und subkortikaler Areale kommt (Vita et al., 2006; Meisenzahl et al., 2008b). Teilweise scheinen sogar „Ultra-High-Risk“-Individuen mit stark erhöhtem Risiko für eine Psychose hirnstrukturelle Auffälligkeiten aufzuweisen, die sich mit veränderten Regionen der grauen (Meisenzahl et al., 2008a; Jung et al., 2010; Dazzan et al., 2011) und weißen Substanz (Pettersson-Yeo et al., 2011) bei schizophrenen Patienten überlappen. Betroffen sind vor allem neuroanatomische Veränderungen im präfrontalen sowie im temporalen Kortex, so dass Abnormalitäten dieser Areale potentielle Marker für die Transition zur Psychose innerhalb der Hochrisiko-Gruppe darstellen könnten (Smieskova et al., 2010). Die Progredienz der hirnstrukturellen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt. Einige Studien berichten über eine progressive Zunahme des allgemeinen Volumenverlustes (Whitworth et al., 1998; Arango et al., 2008; Tanskanen et al., 2010). Auch eine zunehmende Atrophie des Hippocampus im Speziellen wurde von einigen Arbeitsgruppen

³ Bildgebendes Verfahren, bei dem mittels eines Magnetresonanztomographen die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen im Körper räumlich dargestellt wird, wobei insbesondere die Struktur des zerebralen Marklagers mit den darin enthaltenen Leitungsbahnen dargestellt werden kann.

beschrieben (Chakos et al., 2005), während andere dies wiederum nicht nachweisen konnten (Adriano et al., 2011). Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob es sich bei der Schizophrenie um eine frühe Hirnentwicklungsstörung, einen degenerativen Prozess mit Beginn bei Manifestation der Erkrankung oder aber eine Kombination aus beidem handelt (Falkai, 2008).

Des Weiteren wurden auch in hirnfunktionellen Untersuchungen Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten gefunden, wobei ein relativ konstanter Befund eine Funktionsminderung frontaler Hirnareale im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ist. Diese erstmals von Ingvar und Franzen (1974) beschriebene Hypofrontalität konnte seither in einer Vielzahl von funktionelle Bildgebungsstudien nachgewiesen werden. Einige Studien fanden die verminderte Durchblutung bzw. den reduzierten Metabolismus vor allem präfrontaler Areale unter Ruhebedingungen (Hill et al., 2004), während andere die Minderaktivierung nur unter neuropsychologischen Stimulationsbedingungen nachweisen konnten (Parellada et al., 1998; Higashima et al., 2000). Interessanterweise ist eine frontale Funktionsstörung bereits bei Individuen mit schizophrener Prodromalsymptomatik bzw. vor Ausbruch der Erkrankung nachweisbar (Molina et al., 2005; Morey et al., 2005). Betont werden muss jedoch auch, dass im Laufe der Zeit wiederholt widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht wurden, zum Beispiel im Sinne einer Mehraktivierung frontaler Areale oder aber einem fehlenden Aktivitätsunterschied zu gesunden Kontrollgruppen (Manoach et al., 2000; Ramsey et al., 2002). Manoach (2003) suggeriert in seinem Übersichtsartikel, dass sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperfrontalität eine valide und informative Reflektion der präfrontalen Dysfunktion in der Schizophrenie sein kann. Des Weiteren betont er die Bedeutung methodischer Aspekte, wie zum Beispiel spezifischer Aufgabenanforderungen, für das Ausmaß der gemessenen präfrontalen Funktionsstörung. Unterstützt wird diese Aussage durch einige Studien, die einen Einfluss des Schwierigkeitsgrades der gestellten Aufgaben auf die gemessene Hirnfunktion fanden (Carter et al., 1998; Fu et al., 2005).

Zusammenfassend sind in Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Schizophrenie sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen von einzelnen Regionen beschrieben, welche sich teilweise sogar schon vor Ausbruch der Erstsymptome nachweisen lassen. Dabei weist die derzeitige Literatur zunehmend auf die besondere Bedeutung der Dyskonnektivität zwischen einzelnen Hirnregionen als tragendes Merkmal der Erkrankung hin (Pettersson-Yeo et al., 2011; Fornito et al., 2012).

2.3 Theory of Mind und Schizophrenie

2.3.1 Theory of Mind-Leistungen bei schizophrenen Patienten

Bereits 1958 argumentierte der deutsche Psychiater Klaus Konrad, dass ein Defizit im mentalen Perspektivenwechsel und eine gestörte Eigenreflektion Kernsymptome einer frühen Schizophrenie darstellen (Konrad, 1958; Brüne, 2005a). Die ToM-Forschung bei Schizophrenen wurde jedoch erst 1992 durch Frith initiiert, der einen Zusammenhang zwischen ToM-Defiziten und spezifischen Symptomen der Erkrankung vorschlug. Basierend auf der Beobachtung von Parallelen zwischen Autismus und Schizophrenie, insbesondere im Bereich der sozialen Dysfunktion, und angelehnt an ToM-Forschungen, die bei Autisten ToM-Defizite aufzeigten (Baron-Cohen et al., 1985), entwickelte er einen Erklärungsansatz für bestimmte Symptome der Schizophrenie auf dem Hintergrund von ToM-Störungen. Seither ist die ToM bei Schizophrenen und ihre Assoziation mit spezifischen Symptomen zu einem wichtigen Interessengebiet in der neurowissenschaftlichen Forschung geworden. Es gibt mittlerweile zahlreiche Studien, die insgesamt trotz unterschiedlichen Aufgabenstellungen aufzeigen konnten, dass ToM-Kompetenzen zumindest bei einem großen Teil der Patienten gestört sind (Brüne, 2005a; Harrington et al., 2005a; Sprong et al. 2007). Dabei fanden einige Studien bereits Defizite in der ersten Episode (Kettle et al., 2008; Koelkebeck et al., 2010) bzw. teilweise sogar schon vor dem Ausbruch der Erkrankung (Schiffman et al., 2004; Chung et al., 2008).

Kontrovers diskutiert wird, ob es sich bei der gestörten ToM - speziell bei Patienten mit Positivsymptomen - um einen Mangel an ToM-Fähigkeiten oder um eine „Hyper-ToM“ (Abu-Akel, 1999) handelt. Nach Ansicht von Abu-Akel (1999) tendieren paranoide Patienten zu einer „Überattribution“ eigener und fremder Intentionen, was Wahnvorstellung aber auch formale Denkstörungen erklärt. In der Sprache äußert sich diese Hyper-ToM durch eine Verletzung pragmatischer Regeln, indem die Patienten fälschlicherweise annehmen, dass ihre Kommunikationspartner dieselben Intentionen und Wissensgrundlagen wie sie besitzen. Folglich vermitteln sie zu wenig Information, was sich in einer inkohärenten, unangemessenen Sprache widerspiegelt. Abu-Akel und Bailey (2000) schlagen ein Kontinuitätsmodell vor, bei dem verschiedene Formen der ToM-Defizite ineinander übergehen. Sie unterscheiden eine generell gestörte ToM mit fehlendem repräsentativen Verständnis für andere mentale Zustände, eine intakte ToM mit fehlerhafter Anwendung der repräsentativen Fähigkeiten sowie eine Hyper-ToM. Auch Frith (2004) stellt die Frage, ob bei wahnhaften Patienten eher ein „over-mentalizing“ anstatt eines „under-mentalizing“ wie im Rahmen der Negativsymptomatik auftritt. Ein

Hinweis für eine Überattribution bietet die Untersuchung von Blakemore et al. (2003), in der Patienten mit paranoider Schizophrenie, Patienten mit affektiven Störungen und gesunde Kontrollprobanden aufgefordert wurden, bewegende geometrische Figuren auf einem Bildschirm zu beobachten. Die Forschergruppe fand, dass Patienten mit paranoiden Symptomen den Figuren in bestimmten Situationen Intentionen zuschrieben, in denen die anderen Probandengruppen die Bewegungen der Figuren als zufällig oder mechanisch beschrieben. Eine Studie von Montag et al. (2011) untersuchte unter anderem die Aspekte des „under-mentalizing“ und „over-mentalizing“ der ToM bei 80 paranoiden schizophrenen Patienten im Vergleich zu 80 gesunden Kontrollprobanden mittels eines video-basierten Tests zur Einschätzung der sozialen Kognition. Entsprechend Friths Theorie fanden sie ein mangelndes Konzept für mentale Zustände anderer bei Patienten mit Negativsymptomen, während solche mit Positivsymptomatik einer Tendenz zur Überattribution zeigten.

Viele Fragen bezüglich der ToM bei Schizophrenen werden noch kontrovers diskutiert. Unklar ist zum Beispiel, ob eine gestörte ToM einen Einfluss auf eine geringe Krankheitseinsicht hat. Einige Studien weisen auf einen möglichen Zusammenhang vor allem mit der Fähigkeit zur Bearbeitung von ToM-Aufgaben höherer Ordnung hin (Bora et al., 2007; Langdon & Ward, 2009), wobei dieser Zusammenhang jedoch insgesamt sehr komplex erscheint (Pousa et al., 2008c). Auch eine Bedeutung der ToM für das erhöhte Suizidalitätsrisiko wird diskutiert (Duñó et al., 2009). Des Weiteren ist unbekannt, ob bzw. auf welche Weise die Behandlung mit antipsychotischen Medikamenten ToM-Leistungen verbessern (Kucharska-Pietura & Mortimer, 2013). In den folgenden Kapiteln werden weitere bedeutende Aspekte der ToM bei Schizophrenen ausführlicher dargestellt. Darunter fallen die Fragen, ob die Defizite zustandsabhängig (engl. „state“) oder langfristig stabil (engl. „trait“) sind bzw. spezifisch oder im Rahmen genereller kognitiver Defizite auftreten. Auch der Zusammenhang mit spezifischen Symptomen der Erkrankung, der Sprache und dem sozialen Funktionsniveau gilt als wichtiges Interessengebiet und soll im Rahmen dieser Arbeit erörtert werden.

2.3.2 Theory of Mind-Testverfahren in der Schizophrenieforschung

Die meisten ToM-Testverfahren, die in der Schizophrenieforschung eingesetzt werden, sind an Aufgaben zur Erforschung der Mentalisierungsfähigkeit bei Kindern adaptiert. Im Verlauf der Forschungsjahre wurden viele ToM-Aufgaben modifiziert, um Interferenzen mit anderen kognitiven Leistungen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Intelligenz zu vermeiden (Brüne, 2005a). Zu den wichtigsten und häufigsten gehören die False-Belief-

Aufgaben, welche Fehlannahmen testen. Die Aufgaben können dabei mit verbalem Material (Frith & Corcoran, 1996; Pickup & Frith, 2001) oder ohne (Sarfati et al., 1997; Sarfati et al., 1999) präsentiert werden. In der vorliegenden Studie wurden die Aufgaben in Anlehnung an das klassische Sally-Anne-Paradigma von Wimmer und Perner (1983) konstruiert. Andere verwendete Testverfahren sind so genannte „intention-inferencing“-Aufgaben zur Erkennung der Intention eines Anderen auf der Basis einer Kurzgeschichte (Sarfati et al., 1997; Sarfati & Hardy-Bayle, 1999; Sarfati et al., 1999). Weniger häufig angewendet wurden Aufgaben zum Verständnis indirekter Sprache wie versteckte Andeutungen (Corcoran et al., 1995) und Ironie (Mitchley et al., 1998), Aufgaben zum Verständnis visueller Witze (Corcoran et al., 1997) oder solche mit animierten geometrischen Figuren (Blakemore et al., 2003). Schließlich wurde teilweise der „Reading the Eyes in the Mind“-Test (Russell et al., 2000) verwendet, indem der Patient anhand von Fotos einer Augenpartie eines Menschen auf dessen mentalen Zustand schließen soll. Hier ist kritisch zu beachten, dass bei dieser Aufgabe eher die affektive und nicht die kognitive Komponente der ToM untersucht wird.

2.3.3 Spezifität von Theory of Mind-Defiziten

Wie in Kapitel 2.2.3 erwähnt konnten bei schizophrenen Patienten in einer Reihe von empirischen Studien kognitive Beeinträchtigungen in fast allen Bereichen aufgezeigt werden (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Eine wichtige Frage in Bezug auf die ToM bei Schizophrenen besteht darin, ob die entsprechenden Defizite die Folge eines generellen kognitiven Defizites oder aber spezifisch, d.h. weitgehend unabhängig von anderen kognitiven Störungen wie Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis und Intelligenz sind. In seiner Übersichtsarbeit über Studien, welche den Zusammenhang zwischen ToM und Exekutivfunktionen bei Schizophrenen untersuchten, fand Pickup (2008) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in beiden Bereichen Defizite, welche jedoch unabhängig voneinander waren. Insgesamt geht man nach derzeitigem Kenntnisstand davon aus, dass die ToM-Defizite bei Schizophrenen eine Dysfunktion in einem domänen-spezifischen kognitiven System darstellen. Zwar zeigte sich in unterschiedlichen Studien ein Einfluss von Aufmerksamkeitsdefiziten, Störungen der Exekutivfunktionen und niedrigerer Intelligenz auf das Abschneiden in ToM-Tests. Diese erwiesen sich jedoch in der Mehrzahl der Studien als statistisch unabhängige Einflussvariablen (Pickup & Frith, 2001; Harrington et al., 2005a). Somit bleiben die Unterschiede zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollprobanden bezogen auf die ToM-Leistungen unabhängig vom verwendeten Aufgabenmaterial in jedem Fall signifikant (Brüne, 2005a).

2.3.4 „State“ vs. „trait“ - Defizit

Während es einen Konsensus darüber gibt, dass ToM-Defizite zumindest bei einem Großteil der schizophrenen Patienten vorhanden sind, bleibt die Frage ungeklärt, ob es sich bei den Beeinträchtigungen in den ToM-Aufgaben um zustands- bzw. symptomabhängige „state“-Defizite, die während akuter Krankheitsphasen auftreten und in Phasen der Remission wieder abklingen, oder aber langzeitstabile „trait“-Defizite handelt (Brüne, 2005a; Harrington et al., 2005a; Sprong et al., 2007).

Das „state“-Modell wurde erstmals von Frith (1992) postuliert, indem er Vorhersagen über die unterschiedlichen ToM-Leistungen in Abhängigkeit von der vorherrschenden Symptomatik machte. Laut seiner Hypothese entwickeln sich die ToM-Fähigkeiten bei schizophrenen Patienten vor Ausbruch der Krankheit normal und verschlechtern sich im Verlauf der Erkrankung. Dabei sollten Patienten mit Negativsymptomen und damit fehlender Fähigkeit zur Repräsentation mentaler Zustände am stärksten beeinträchtigt sein, gefolgt von Patienten mit paranoiden Symptomen, die wiederum fehlerhafte Repräsentationen durchführen. Demgegenüber besitzen Patienten mit Passivitätsstörungen und solche in Remission eine relativ unbeeinträchtigte ToM. Diese Assoziation konnte in unterschiedlichen Untersuchungen seiner Arbeitsgruppe bestätigt werden (Corcoran et al., 1995; Frith & Corcoran, 1996; Corcoran et al., 1997; Pickup & Frith, 2001) und unterstreicht einen möglichen state-Charakter der ToM. Auch andere Arbeitsgruppen fanden einen Zusammenhang zwischen ToM-Defiziten und der akuten psychotischen Phase (Drury et al., 1998) bzw. eine relativ intakte ToM bei remittierten Patienten (Pousa et al., 2008b). Bora et al. (2009a) fanden zwar ToM-Defizite in der Anfangs- und Remissionsphase der Erkrankung, allerdings waren diese mit generellen kognitiven Defiziten assoziiert, so dass sie nicht als Beweis für einen trait-Charakter der Beeinträchtigungen gelten.

Die Annahme einer Zustandsabhängigkeit wurde jedoch durch eine Reihe von anderen Studien in Frage gestellt. Bezüglich der Untersuchungen mit remittierten Patienten bestehen zu den eben genannten Studien auch paradoxe Befunde einer defizitären ToM in dieser Krankheitsphase (Sprong et al., 2007; Bora et al., 2009b), wobei jedoch von einigen Autoren argumentiert wird, dass die entsprechenden Studien aufgrund methodischer Mängel, zum Beispiel in Bezug auf die Remissionskriterien, schlecht vergleichbar sind (Pousa et al., 2008a). Stärkere Hinweise für verlaufsstabile „trait“-Eigenschaften der ToM-Defizite bieten Untersuchungen mit Personen, die ein erhöhtes Risiko für eine psychotische Erkrankung haben. Einige Studien verglichen Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten schizotypischen Merkmalen gemäß psychometrischer Testung und fanden eine Relation zwischen „hohen Schizotypiewerten“ und einer

Beeinträchtigung in ToM-Aufgaben (Langdon & Coltheart, 1999, 2004; Gooding & Pflum, 2010). Unter Annahme, dass die Schizotypie eine subklinische Variante des Schizophrenie-Spektrums ist, deuten diese Ergebnisse auf die ToM als Eigenschaftsmarker der schizophrenen Erkrankung hin. Zudem zeigten in einigen Studien auch Probanden mit einem erhöhten genetischen Risiko grössere Schwierigkeiten bei der Lösung einiger ToM-Aufgaben. Janssen et al. (2003) verglichen ToM-Leistungen von remittierten Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung mit ToM-Leistungen ihrer erstgradigen Verwandten und einer gesunden Kontrollgruppe. In ihrer Untersuchung fanden sie, dass Patienten in Remission schlechter abschnitten als ihre Verwandte, und diese wiederum mehr Schwierigkeiten mit der Lösung der Aufgaben hatten als die gesunden Kontrollprobanden. Auch andere Studien mit klinisch gesunden Verwandten ersten Grades (Irani et al., 2006; de Achaval et al., 2010; Montag et al., 2012) sowie solche mit High-Risk Individuen (Chung et al., 2008; Kim et al., 2011) bieten starke Hinweise auf den trait-Charakter der ToM. Interessant ist diesbezüglich eine Längsschnittstudie von Schiffman et al. (2004), welche schlechtere ToM-Leistungen bei High-Risk Kindern, die später eine Schizophrenie entwickelten, feststellte als bei Kindern, die keine psychotische Erkrankung ausbildeten. All diese genannten Befunde unterstützen die Vermutung einer merkmalsstabilen ToM-Störung.

Zusammenfassend spricht die derzeitige Befundlage eher dafür, dass die ToM-Störungen bei schizophrenen Patienten langzeitstabile Eigenschaftsmarker darstellen, wenngleich die Defizite in akuten Krankheitsphasen deutlicher hervortreten und sich im Verlauf der Erkrankung weiter verschlechtern können (Brüne 2005b; Sprong et al., 2007; Brüne, 2008).

2.3.5 Theory of Mind und schizophrene Kernsymptomatik

Obwohl die Befundlage nicht eindeutig ist, gibt es heute empirische Hinweise für die Assoziation von bestimmten Symptomen der Schizophrenie mit einer gestörten ToM. Insgesamt ist jedoch aufgrund methodischer Limitationen, insbesondere durch verschiedene Testverfahren und eine unterschiedliche Herangehensweise an die Gruppierung der Symptome, eine Vergleichbarkeit schwierig (Harrington et al., 2005a).

Frith (1992) stellte als erster eine Assoziation zwischen ToM-Defiziten und spezifischen Symptomen der Schizophrenie her. In seinem neuropsychologischen Schizophrenie-Modell postuliert er, dass Patienten ein Defizit im sogenannten Monitoring (= Überwachung, Reflektion, Wahrnehmung) bzw. in der Metarepräsentation der eigenen sowie fremden Bewusstseinszustände aufweisen. Dabei unterscheidet er zwischen drei

verschiedenen Störungen, welche jeweils spezifische Symptome bedingen. Nach seiner Annahme können Patienten, die ihre Intentionen nicht in Handlungen umsetzen können (Störung der Handlungskontrolle oder „disorders of willed action“) bzw. ihre Handlungen nicht als Resultat ihres eigenen Willens sehen, Negativsymptome wie Apathie und Antriebslosigkeit entwickeln. Andererseits kann die Übersetzung von Intention in Handlung in dem Sinne gestört sein, dass sie nicht in der Lage sind, unangemessenes Verhalten zu unterdrücken, was sich in desorganisiertem Verhalten zeigt. Daneben kann eine Störung der Selbstüberwachung („disorder of self monitoring“) auftreten, welche zu dem Gefühl der Fremdbeeinflussung führen kann und sich in Positivsymptomen wie Ich-Störungen (z. B. Gedankeneingebung, -ausbreitung, -entzug, Derealisation⁴ und Depersonalisation⁵) sowie Passivitätssymptomen (z. B. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn und kommentierendes Stimmenhören) zeigt. Ein Selbstmonitoring-Defizit kann gleichzeitig auch zu Negativsymptomen wie Antriebsarmut, Affektverflachung, defizitärer Zukunftsplanung und Perspektivlosigkeit führen. Schließlich beschreibt Frith eine Störung im Erkennen der Intentionen anderer („disorder in monitoring the intentions of others“), auf dessen Grundlage sich Wahnvorstellungen entwickeln können, wobei sich insbesondere der Verfolgungswahn und der Beziehungswahn, bei dem der Betroffene glaubt bestimmte Gesten, Kommentare etc. seien auf ihn bezogen, dadurch erklären lassen. Wie bereits in Kapitel 2.3.4 erwähnt, sollten laut Frith (1992) Patienten mit Negativsymptomen und desorganisiertem Verhalten aufgrund von einer fehlenden Fähigkeit zur Repräsentation mentaler Zustände am schwersten in ihrer ToM beeinträchtigt sein, gefolgt von Patienten mit paranoiden Symptomen. Diese Patientengruppe hat zwar grundsätzlich eine relativ intakte ToM in dem Sinne, dass sie anderen unterschiedliche mentale Zustände zuschreiben kann, diese Fähigkeit wird jedoch nicht adäquat eingesetzt. Es erfolgt eine fehlerhafte Zuschreibung mentaler Zustände, wobei die falschen Repräsentationen in Form wahnhafter Überzeugungen erhalten bleiben. In der Literatur wird dies auch als Hyper-ToM (Abu-Akel, 1999) oder „over-mentalizing“ (Frith, 2004) bezeichnet (vgl. Kap. 2.3.1).

Entsprechend dem hypothetischen neuropsychologischen Modell von Frith (1992) fanden einige Studien die stärksten Beeinträchtigungen der ToM bei Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik (Doody et al., 1998; Pickup & Frith, 2001; Lincoln et al., 2011; Urbach et al., 2013). Brüne (2005b) kommt in seiner Übersichtsarbeit ebenfalls zu diesem Schluss. Allerdings ist zu erwähnen, dass die ToM-Defizite bei Patienten mit

⁴ Entfremdungsgefühl gegenüber der Umwelt (Möller et al., 2005)

⁵ Verlust des eigenen Persönlichkeitsgefühles, so dass der Betroffene sich selbst als unwirklich und fremd vorkommt (Möller et al., 2005)

Negativsymptomen in einigen Studien von allgemeinen kognitiven Defiziten beeinträchtigt waren (Frith & Corcoran, 1996; Pousa et al., 2008b). Auch Desorganisationssymptome wurden mit ToM-Defiziten in Zusammenhang gebracht, was dem Konzept von Hardy-Baylé (1994) entspricht, in dem ToM-Defizite bei Schizophrenen auf exekutiven Planungsdefiziten basieren und somit am stärksten bei desorganisierten Patienten zu finden sein sollten. Diese Assoziation konnte vor allem durch die Arbeitsgruppe von Sarfati und Kollegen (Sarfati et al., 1997; Sarfati & Hardy-Bayle, 1999; Sarfati et al., 1999), aber auch durch andere Arbeitsgruppen (Greig et al., 2004; Abdel-Hamid et al., 2009; Urbach et al., 2013) aufgezeigt werden und wurde zudem in der Metaanalyse von Sprong et al. (2007) bestätigt.

Im Gegensatz zu den bekannten allgemeinen ToM-Beeinträchtigungen bei Patienten mit Negativ- und Desorganisationsymptomen ist die Befundlage bezüglich einer Korrelation mit Positivsymptomen umstrittener. Einige Studien beschrieben dabei eindeutige ToM-Störung bei paranoiden Patienten (Frith & Corcoran, 1996; Harrington et al., 2005b; Pousa et al., 2008b), andere fanden wiederum keinen Unterschied in der ToM-Leistung zwischen Patienten mit und ohne paranoiden Symptomen (Drury et al., 1998; Randall et al., 2003; Urbach et al., 2013). Die uneinheitlichen Ergebnisse lassen sich möglicherweise mit den bereits erwähnten methodischen Limitationen der Studien begründen. Ein anderer Erklärungsansatz von Pickup und Frith legt die Möglichkeit nahe, dass einige paranoide Patienten ihre ToM-Defizite durch allgemeine kognitive Problemlösestrategien bewältigen bzw. kompensieren können (Pickup & Frith, 2001).

2.3.6 Theory of Mind und soziale Kompetenz

Die ToM als Teil der sozialen Kognition hat eine essentielle Bedeutung für das Beziehungsverhalten und die soziale Kompetenz. Wie bereits aufgeführt sind Schizophrene in ihrer sozialen Interaktion eingeschränkt sind, unter anderem aufgrund ihrer reduzierten Fähigkeit effektiv an der Kommunikation teilzunehmen (Brüne, 2005a; Straube et al., 2008). Ein Zusammenhang zwischen sozialer Dysfunktion im Rahmen der Erkrankung und ToM-Störungen konnte durch empirische Studien der letzten Jahre untermauert werden. Es bieten sich sogar Hinweise dafür, dass ToM-Störungen zu den bedeutendsten Prädiktoren für Beeinträchtigungen im sozialen Funktionsniveau gehören (Couture et al., 2006; Fett et al., 2011). Eine der ersten Studien zu diesem Zusammenhang wurde durch Roncone et al. (2002) mittels Kurzgeschichten und illustrativen Cartoons durchgeführt. Sie fanden, dass die ToM einen größeren Einfluss auf soziale Kompetenzstörungen hatte als Positiv- und Negativsymptome, verbale Flüssigkeit

sowie Exekutivfunktionen, wobei jedoch die Dauer der Erkrankung die stärkste Beeinflussung und damit den größten Voraussagewert darstellte. In der Untersuchung von Brüne et al. (2010), in der die Probanden von zwei vorangehenden Studien derselben Arbeitsgruppe (Brüne, 2005b; Brüne et al., 2007) zu einer Stichprobe von 69 Patienten gepoolt wurden, waren Beeinträchtigungen in nonverbalen ToM-Aufgaben der stärkste Prädiktor für Einbußen im Sozialverhalten. Dieselbe Arbeitsgruppe verglich erstmals schizophrene Patienten, welche einerseits normale und andererseits deutlich schlechtere Ergebnisse in ToM-Bildergeschichten erzielten, und fand eine stärkere Ausprägung von sozialen Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten mit stärkeren Beeinträchtigungen der Mentalisierungsfähigkeit (Brüne & Schaub, 2012). Mazza et al. (2003) bestätigten, dass ToM-Defizite möglicherweise mit einem schlechteren sozialen strategischen Denken assoziiert sind, was die Bedeutung der ToM für die Adaptation an verschiedene soziale Situationen nahe legt. ToM-Beeinträchtigungen scheinen selbst mit einem niedrigerem prämorbidem sozialen Funktionsniveau während der Kindheit assoziiert zu sein (Schenkel et al., 2005). Viele weitere Studien bestätigten die Relation der ToM-Fähigkeiten mit dem sozialem Funktionsniveau der Patienten (Couture et al., 2006; Pijnenborg et al., 2009; Kosmidis et al., 2011). Die Metaanalyse von Fett et al., (2011), in welcher der Zusammenhang zwischen verschiedenen Domänen der Neurokognition bzw. der sozialen Kognition und dem funktionellen Outcome der schizophrenen Patienten betrachtet wurde, fand die stärkste Assoziation mit der ToM und bestätigte somit die wichtige Bedeutung der ToM für die soziale Kompetenz.

Die zentrale Rolle der ToM für das Sozialverhalten ist bedeutsam, da dies eventuell wichtige diagnostische sowie therapeutische Konsequenzen im Rahmen einer psychosozialen Rehabilitation hat. In den letzten Jahren wurden einige Trainingsprogramme zur Verbesserung sozialkognitiver Fähigkeiten entwickelt, unter anderem mit besonderem Wert auf die bewusste Attribution der mentalen Zustände anderer (Moritz & Woodward, 2007). Ergebnisse von Studien weisen auf eine positive Auswirkung bestimmter Trainingseinheiten auf das Sozialverhalten und Kommunikationsstörungen hin (Kayser et al., 2006; Combs et al., 2007; Horan et al., 2009; Aghotor et al., 2010). Da sich ToM-Beeinträchtigungen sowohl bei akut Erkrankten als auch bei Patienten in Remission (Sprong et al., 2007) und Individuen mit erhöhtem Risiko für eine Schizophrenie (Kim et al., 2011; Montag et al., 2012) finden lassen, scheint die Erfassung und das gezielte Training sozial-kognitiver Fähigkeiten für alle Stadien der Erkrankung von Bedeutung zu sein (Pickup, 2008).

2.3.7 Neuronale Korrelate der Theory of Mind bei Schizophrenen

Die anatomisch-funktionelle Erforschung der ToM bei Schizophrenen ist noch relativ neu. In den wenigen bisherigen Untersuchungen zu dieser Thematik konnten die ToM-Defizite schizophrener Patienten auf Verhaltensebene jedoch durch den Nachweis neurophysiologischer Auffälligkeiten im Vergleich zu Gesunden bestätigt werden (für eine Übersicht der wichtigsten Studien vergleiche Tabelle 1). Alle bisherigen Studien fanden Abweichungen des ToM-Aktivierungsmusters schizophrener Patienten von dem gesunder Kontrollprobanden, wobei am häufigsten eine Minderaktivierung im (Prä-) Frontalkortex beschrieben wurde. Die erste fMRT-Studie mit Schizophrenen, welche sich der Thematik der ToM zuwandte, wurde durch Russell et al. (2000) durchgeführt. Sie untersuchten die ToM bei fünf schizophrenen Patienten und sieben gesunden Kontrollprobanden mittels des „Reading the Mind in the Eyes“-Tests, in dem die Teilnehmer anhand einer visuellen Präsentation der Augenpartie einer Person auf ihren entsprechenden emotionalen Zustand schließen sollten. Die Untersuchung zeigte bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden eine signifikant verminderte Aktivierung des linken Gyrus frontalis inferior und medialis sowie der Insula (BA 9/44/45) während der Bearbeitung der ToM-Aufgaben, was von den Autoren als starker Hinweis für die in einigen neurophysiologischen Untersuchungen festgestellte Hypofrontalität im Rahmen der Schizophrenie gewertet wurde (vgl. Kap. 2.2.7). Eine Minderaktivierung im Frontalkortex, insbesondere im MPFC, welcher bei Gesunden als zentrales Areal des ToM-Netzwerkes zu betrachten ist (Carrington & Bailey, 2009; Mar, 2011), konnte ebenfalls durch andere Studien bestätigt werden. Eine PET-Studie von Brunet et al. (2003) mit Bildergeschichten, die ein Verständnis von Intentionen voraussetzen, zeigte bei beiden Gruppen eine verstärkte Aktivierung in okzipito-temporalen Arealen und im posterioren Teil des rechten STS. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe fand die Arbeitsgruppe jedoch eine fehlende Aktivierung des rechten PFC bei der Gruppe der Schizophrenen. In einer weiteren fMRT-Studie von Walter et al. (2009) wurden 14 paranoiden Schizophreniepatienten und 12 gesunden Kontrollprobanden ToM- Bildergeschichten zur Prüfung des Verständnisses für Intentionalität präsentiert, welche sich bezüglich dem Ausmaß der sozialen Interaktion unterschieden. Dabei zeigte sich eine verminderte Aktivierung des paracingulären Kortex (BA 10/32), der bilateralen TPJ (BA 22) und insbesondere des MPFC bei den Schizophreniepatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, interessanterweise jedoch nur bei ToM-Kondition mit sozialer Intentionalität. Eine weitere fMRT-Studie von Lee et al. (2011) konnte bei Schizophrenen im Vergleich zur Gesunden ebenfalls eine verminderte Aktivierung im MPFC, aber auch in der TPJ, während der Lösung von False-Belief-Aufgaben darstellen.

Tabelle 1: Übersicht der funktionellen Studien zu ToM bei Schizophrenen

Studie	Angewandte Bildgebung	Anzahl der Patienten (n) vs. Kontroll-Probanden (n _K)	Versuchsbedingung	Kontrollbedingung
Russel et al. (2000)	fMRT	n = 5 n _K = 7	Reading the Mind in the Eye - Test	Geschlechts-zuordnung
Brunet et al. (2003)	PET	n = 7 n _K = 8	ToM- Bildergeschichten	Bildergeschichten mit physikalischer Kausalität
Brüne et al. (2008)	fMRT	n = 9 n _K = 13	ToM- Bildergeschichte	Non-ToM- Bildergeschichte
Andreason et al. (2008)	PET	n = 18 n _K = 13	Verbale ToM- Geschichte	Neutrale verbale Geschichte
Walter et al. (2009)	fMRT	n = 14 n _K = 12	ToM – Bildergeschichten	Bildergeschichten mit physikalischer Kausalität
Benedetti et al. (2009)	fMRT (und VBM)	n = 24 n _K = 20	ToM- und Empathie- Bildergeschichten	Bildergeschichten mit physikalischer Kausalität
Vistoli et al. (2011)	MEG	n = 19 n _K = 21	ToM- Bildergeschichten	Non-ToM- Bildergeschichte
Lee et al. (2011)	fMRT	n = 12 n _K = 13	Schriftliche ToM - Geschichten	Schriftliche Non-ToM- Geschichten
Das et al. (2011)	fMRT	n = 20 n _K = 19	Animierte Figuren mit intentionaler Bewegung	Animierte Figuren mit willkürlicher Bewegung
Brüne et al. (2011)	fMRT	n = 22 n _K = 26	ToM- Bildergeschichten	Non-ToM- Bildergeschichte

Bezüglich der Minderaktivierung des MPFC im Sinne einer Hypofrontalität besteht jedoch eine gewisse Inkonsistenz. Einige Autoren berichten zusätzlich zu einer Minderaktivierung auch von einer Mehraktivierung einzelner präfrontaler Areale, was gegen eine durchgehende Hypofrontalität schizophrener Patienten spricht. Brüne et al. (2008) untersuchten in ihrer fMRT-Studie nur Schizophreniepatienten mit Passivitätssymptomen, um eine gewisse klinische Homogenität zu gewährleisten. Sie fanden einerseits im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine verminderte Aktivierung bestimmter anteriorer Gehirnareale, wie im rechten ACC (BA 32) und linken Gyrus frontalis medialis (BA 11), neben einer Minderaktivierung der Insula (BA 13), des Thalamus und des Striatums. Gleichzeitig zeigte sich jedoch auch eine signifikante Mehraktivierung in dorsalen Anteilen des rechten MPFC (BA 8/9), in rechtstemporalen Arealen (BA 22), in dem rechten Precuneus (BA 7) und in der linken TPJ (BA 40). Die Autoren sahen in diesem veränderten neuronalen ToM-Netzwerk mit mehraktivierten Arealen einen Hinweis für einen größeren neuronalen Aufwand schizophrener Patienten zur Unterstützung von ToM-Kompetenzen. Die PET-Studie von Andreasen et al. (2008) beschrieb ebenfalls eine gleichzeitige Minder- und Mehraktivierung in frontalen Arealen. Einerseits zeigte sich in ihrer Studie ein verminderter regionaler Blutfluss in frontalen Regionen wie im Gyrus frontalis inferior beidseits und im rechten ACC. Andererseits fanden die Autoren jedoch eine Mehraktivierung in multiplen frontalen (u.a. BA 8/9, BA 44/45, BA 6, BA 45) aber auch parietalen Arealen (u.a. BA 40, BA 7), insbesondere rechtsseitig. Diese überwiegende rechtslaterale Mehraktivierung bestimmter Areale interpretierten die Autoren als Kompensationsmechanismus für die Defizite im linkshemisphärischen ToM-Netzwerk. In einer weiteren fMRT-Studie von Benedetti et al. (2009) fand sich bei Schizophreniepatienten während der ToM-Aufgabe eine Mehraktivierung in einer aus weißen Substanz bestehenden Region, welche an den MPFC angrenzt (BA 10), wobei die größte Mehraktivierung im rechten posterioren superioren Temporallappen (BA 22 und 42) deutlich wurde. Daneben fand die Arbeitsgruppe Minderaktivierungen in der linken TPJ und dem linken Temporalpol (BA 38 und 39), sowohl während der Bearbeitung von ToM- als auch von Empathieaufgaben.

Neben dem PFC sind bekannterweise auch andere Hirnregionen an dem ToM-Netzwerk beteiligt. In den bildgebenden Studien mit Schizophrenen wurden unter anderem Aktivierungen im STG und der TPJ (Brunet et al., 2003; Brüne et al., 2008; Walter et al., 2009; Benedetti et al., 2009; Lee et al., 2011; Brüne et al., 2011; Vistoli et al., 2011; Das et al., 2012), in anderen temporalen und/oder okzipitalen Regionen (Brunet et al., 2003; Walter et al., 2009; Das et al., 2012), im Precuneus (Brüne et al., 2008; Brüne et al., 2011), im Cerebellum (Brunet et al., 2003; Andreasen et al., 2008; Walter et al., 2009; Das et al., 2012), im Thalamus (Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008) und in

limbischen Strukturen wie Insula (Russel et al., 2000; Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008) oder Hippocampus (Brunet et al., 2003) beschrieben. Dabei fanden die Mehrzahl der Studien Minderaktivierungen im Vergleich zu Gesunden (Russel et al., 2000; Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008; Walter et al., 2009; Lee et al., 2011). Vistoli et al. (2011) untersuchten die ToM bei Schizophrenen erstmals mit der Technik der Magnetenzephalographie (MEG)⁶. In ihrer Studie zeigte sich bei den Schizophrenen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe während der Präsentation von nonverbalen ToM-Bildergeschichten eine verminderte kortikale Aktivierung in ausgewählten parietalen und temporalen Arealen wie dem rechten posterioren STS, der rechten TPJ und dem rechten inferioren Parietallappen. Eine verminderte Aktivierung bei Schizophrenen während der Lösung von ToM-Aufgaben im rechten STS und der rechten TPJ wurde ebenfalls, neben einer Minderaktivierung im inferioren Frontalgyrus (IFG), in der fMRT-Studie von Das et al. (2012) beschrieben. Neben Minderaktivierungen in nicht-frontalen Arealen berichteten einige Autoren auch von Mehraktivierungen bestimmter Regionen während der Bearbeitung von ToM-Aufgaben, unter anderem in posterioren temporalen (Brüne et al., 2008; Benedetti et al., 2009; Brüne et al., 2011) und parietalen Regionen (Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2011), der Insula (Andreasen et al., 2008), dem Thalamus (Brüne et al. 2008) und dem Precuneus (Brüne et al., 2008; Brüne et al., 2011).

Mögliche weitere Hinweise für das ToM-Netzwerk Schizophrener bieten Studien, welche mittels sogenannter voxel-basierte Morphometrie (VBM)⁷ eine Assoziation zwischen regionalen strukturellen Veränderungen und der ToM-Performance schizophrener Patienten untersuchen. Die erste Studie, die sich dieser Thematik zuwandte, wurde von Hirao et al. (2008) durchgeführt, wobei zur Prüfung der ToM der „Reading the Mind in the Eyes“-Test verwendet wurde. In der Untersuchung korrelierte ein schlechtes Abschneiden in den ToM-Aufgaben mit einer Reduktion der grauen Substanz im Bereich des linken ventrolateralen PFC. Eine weitere Studie mit einem Faux-pas Test fand eine Assoziation zwischen einer verminderten Performance und einer verminderten Konzentration der grauen Substanz im Bereich des linken orbitofrontalen Kortex (BA 11) und des rechten medialen Temporalpols (Herold et al., 2009). Beide genannte Studien weisen nochmals auf die zentrale Bedeutung des PFC im ToM-Netzwerk hin. Benedetti et al. (2009) führten die erste Studie durch, welche die Methoden fMRT und VBM kombinierte, um sowohl die neuronalen als auch die strukturellen Korrelate der ToM bei

⁶ Bildgebendes Verfahren, mit dem magnetische Signale des Gehirns dargestellt werden, welche durch neuronale Aktivität entstehen.

⁷ Bildgebendes Verfahren, bei dem mittels hochauflösenden Magnetresonanztomographen globale und regionale anatomische Veränderungen der weißen und grauen Substanz detektiert werden können.

Schizophrenen zu untersuchen. Wie schon bereits erwähnt fanden sie eine erhöhte Aktivierung im rechten superioren Temporalgyrus (BA 22 und 42). In dieser Region zeigten auch Patienten mit einem schlechteren Abschneiden in den ToM-Aufgaben eine Reduktion der grauen Substanz, was eine mögliche Assoziation zwischen funktionellen Abweichungen und spezifischen strukturellen Abnormalitäten nahe legt.

Schließlich hat sich eine Reihe von Studien mit den neuronalen Korrelaten der ToM bei Individuen auseinandergesetzt, die ein erhöhtes Risiko für eine Schizophrenie besitzen. Marjoram et al. (2006) führten eine fMRT-Studie mit Verwandten von schizophrenen Patienten durch, die sie wiederum in zwei Gruppen (höheres Risiko mit Positivsymptomatik in der Vorgeschichte und niedrigeres Risiko ohne Positivsymptomatik in der Vorgeschichte) unterteilten, und verglichen sie untereinander und mit gesunden, nicht-verwandten Kontrollprobanden. Sie fanden während der ToM-Kondition eine verminderte Aktivierung in Teilen des PFC (BA 6/8) und dem rechten inferioren Parietallappen (BA 7) bei Verwandten mit höherem Risiko (d.h. mit Positivsymptomatik in der Vorgeschichte) im Vergleich zu Verwandten mit niedrigerem Risiko und gesunden Kontrollprobanden. Andererseits zeigten Verwandte, die eine Positivsymptomatik am Tag der fMRT-Messung hatten, eine stärkere Aktivierung im rechten Gyrus frontalis medialis (BA 9/46) als solche, die Positivsymptome in der Vorgeschichte angaben, was auf eine Art kompensatorische Überaktivierung bei symptomatischen Risiko-Individuen hindeutet. Zwei weitere Arbeitsgruppen fanden in fMRT-Studien mit High-Risk Individuen ebenfalls ein verändertes Aktivitätsmuster im Sinne einer Mehraktivierung bestimmter frontaler Areale im Rahmen der ToM. Modinos et al. (2010) beschrieben in Individuen mit Psychoseneigung eine verstärkte Aktivierung in präfrontalen Arealen wie dem anterioren PFC (BA 10) sowie dem dorsomedialen und lateralen PFC (BA 46/9), insbesondere während der Bearbeitung von Second-Order-ToM-Aufgaben. Die Arbeitsgruppe von Brüne (2011) wiederum konnte zeigen, dass Individuen im Prodromalstadium einer Psychose einige ToM-Areale wie den linken IFG (BA 45 und 46), den linken PCC (BA 23 und 29) und überwiegend den linken temporo-parietalen Kortex (u.a. BA 21, BA 22, BA 39, BA 40) stärker aktivierten als Patienten mit einer manifesten Schizophrenie und/oder gesunde Kontrollprobanden. Während Patienten mit einer manifesten Schizophrenie eher Minderaktivierungen in frontalen Arealen zeigen, weisen diese Studien auf eine mögliche kompensatorische Überaktivierung von frontalen Arealen bei Individuen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Psychose hin.

Insgesamt konnten die Beeinträchtigungen im ToM-Netzwerk Schizophrener bislang noch nicht übereinstimmend nachgewiesen werden, wobei die methodischen Unterschiede der Studien die Vergleichbarkeit erheblich erschweren. Am häufigsten beschrieben sind Minderaktivierungen sowohl in frontalen Arealen als auch in anderen

Regionen. In diesem Zusammenhang werden Mehraktivierungen in gewissen Arealen meist als neuronaler Kompensationsmechanismus für andere defizitäre Aktivierungen interpretiert.

2.4 Zusammenfassung und Untersuchungshypothesen

Zahlreiche empirische Studien konnten zeigen, dass ToM-Kompetenzen zumindest bei einem großen Teil der schizophrenen Patienten gestört sind (Brüne, 2005a; Harrington et al., 2005a; Sprong et al., 2007). Analog funktionell bildgebender Studien, die neuronale Korrelate unterschiedlicher ToM-Komponenten bei Gesunden erforschen, haben sich seit dem Beginn des Jahrhunderts eine Reihe von Autoren mit der Erfassung des neuronalen Netzwerkes bei Schizophrenen auseinandergesetzt (vgl. Tab. 1). Die bisherigen Studien deuten auf neuronale Aktivitätsunterschiede zwischen Patienten und Gesunden hin, wobei die Patientengruppe häufig Minderaktivierung in frontalen Arealen aufweist (Russell et al., 2000; Brunet et al., 2003; Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008; Walter et al., 2009; Lee et al., 2011; Das et al., 2012). Die Beeinträchtigungen im ToM-Netzwerk Schizophrener konnten jedoch bislang noch nicht übereinstimmend beschrieben werden, da die Vergleichbarkeit der Studien durch methodische Unterschiede und Schwächen erschwert ist. Insbesondere die Unterschiede in den ToM-Aufgaben sind hervorzuheben (vgl. Tab. 1). Häufig wurden mehrere ToM-Komponenten (z.B. Intention, Überzeugung, Ziele, Emotion usw.) gleichzeitig untersucht und die ToM somit eher als eine allgemeine Repräsentationsfähigkeit mentaler Zustände anderer betrachtet, ohne zwischen den Teilkomponenten zu unterscheiden. Dabei ist es jedoch nicht selbstverständlich, dass die verschiedenen Teilleistungen der ToM dasselbe neuronale Netzwerk beanspruchen (Förstl, 2007).

Das Ziel der vorliegenden Studie besteht darin, neuronale Korrelate einer spezifischen ToM-Komponente, der Fähigkeit zur Zuschreibung von Überzeugungen („Belief“-Attribution), zu erfassen. Diese Teilleistung ist für die ToM von zentraler Bedeutung. Schon bei der Betrachtung der Entwicklung der ToM wird zwischen verschiedenen Komponenten der ToM unterschieden, wobei erst die Fähigkeit, zwischen Überzeugungen und Realität zu unterscheiden und auf dieser Basis Handlungen vorherzusagen, die Entstehung einer ToM kennzeichnet (vgl. Kap. 2.1.3). Als gute Methode zur Überprüfung der Überzeugungsattribution hat sich die Prüfung der Repräsentationsfähigkeit einer falschen Überzeugung mittels False-Belief-Aufgaben herausgestellt, welche eine gute Retest-Reliabilität besitzen (Hughes et al., 2000). In der vorliegenden Studie wurden nonverbale False-Belief-Bildergeschichten verwendet, die an das Sally-Anne Paradigma

von Baron-Cohen et al. (1985) adaptiert sind. Zur Lösung dieser False-Belief-Aufgabe ist eine Repräsentation des mentalen Zustandes der anderen Person notwendig. Als Kontrollbedingung dienten True-Belief-Bilder-geschichten, bei denen das Verhalten einer Person auch auf Basis der Realität erklärt werden kann und somit keine Repräsentation des mentalen Zustandes einer anderen Person erforderlich ist. Die neuronalen Areale, welche während der Zuschreibung von Überzeugungen mehraktiviert werden, wurden mittels fMRT erfasst. Dasselbe False-Belief-Paradigma wurde bereits in der fMRT-Studie von Sommer et al. (2007) bei Gesunden getestet. Die Ergebnisse dieses gesunden Kontrollkollektives werden im Diskussionsteil dieser Arbeit deskriptiv mit den vorliegenden Resultaten der Schizophreniepatienten verglichen, um eine Aussage über die Aktivierungsunterschiede der Schizophrenen zu gesunden Probanden machen zu können.

Entsprechend den oben aufgeführten Befunden lassen sich folgende Hypothesen für die vorliegende Studie formulieren:

- Schizophrene haben Schwierigkeiten mit der Lösung der False-Belief-Aufgaben, was sich in der Antwortgenauigkeit (vermindert im Vergleich zur Kontrollbedingung) bzw. der Reaktionszeit (verlängert im Vergleich zur Kontrollbedingung) deutlich macht.
- Das Aktivierungsmuster der Schizophrenen unterscheidet sich in den entsprechenden ToM-Arealen von dem der Gesunden. Insbesondere finden sich bei den schizophrenen Patienten verminderte Aktivierungen in frontalen Arealen.

Aufgrund eines rein deskriptiven Vergleichs mit den Ergebnissen von Sommer et al. (2007) kann keine Aussage über die Signifikanz der Minder- oder Mehraktivierungen während der Überzeugungsattribution im Vergleich zu den Gesunden getroffen werden.

3 Methodik

3.1 Stichprobe

3.1.1 Patienten

An der Studie nahmen insgesamt 13 Patienten teil. Dabei handelte es sich um 10 Männer und 3 Frauen in einem durchschnittlichen Alter von 35.1 Jahren ($SD=9.8$). Die Patienten wurden in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität am Bezirksklinikum Regensburg rekrutiert und waren alle zum Untersuchungszeitpunkt in stationärer Behandlung. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (F 20.0) gemäß den klinischen Kriterien der ICD-10 (World Health Organization, 1994). Die entsprechende Diagnostik wurde durch die behandelnden Psychiater durchgeführt. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 7.4 Jahre ($SD = 4.7$) und die Teilnehmer hatten im Schnitt 5.8 stationäre Aufenthalte hinter sich ($SD = 6.5$). Zum Testzeitpunkt wurden insgesamt 12 Patienten mit Neuroleptika behandelt. Die Schwere der aktuellen Symptomatik wurde mittels der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS; Kay et al., 1987) erfasst und betrug im Gesamtwert durchschnittlich 62.6 Punkte ($SD = 11.4$) von maximal 210 Punkten. Die durchschnittliche Ausbildungszeit betrug 13.3 Jahre ($SD = 3.6$). Eine Einschätzung des Intelligenzquotienten erfolgte mittels der deutschen Version des *Culture Fair Intelligence Test - Scale 2* (CFT-20; Weiß, 1998) und ergab einen mittleren Wert von 99.3 ($SD = 16.1$). Eine Zusammenfassung der Stichprobe ist in Tabelle 2 ersichtlich. Alle Teilnehmer nahmen freiwillig an der Studie teil und unterzeichneten eine Einverständniserklärung (siehe Anhang A).

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der Studienprobanden erfolgte anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie gemäß ICD-10 (World Health Organization, 1994), welche sich in einer stabilen Medikationsphase über mindestens 10-14 Tage befanden und möglichst nur mit atypischen Neuroleptika behandelt waren. Ausgeschlossen wurden Patienten mit allen anderen Subtypen der Schizophrenie sowie mit Komorbiditäten im Sinne begleitenden schizoaffektiven Störung (Einnahme von Phasenprophylaktika), hirnorganischen Störung sowie Substanzmissbrauch. Daneben durften Patienten mit einem geschätzten IQ von

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten der Patienten (n = 13)

	n	M	SD
Alter (in Jahren)		35.1	9.8
Geschlecht			
männlich	10		
weiblich	3		
Händigkeit			
rechts	11		
links	2		
Krankheitsdauer (in Jahren)		7.4	4.7
Anzahl stationärer Aufenthalte		5.8	6.5
Neuroleptische Medikation			
Typische NL	1		
Atypische NL	10		
Typisch + Atypisch	1		
Keine	1		
Psychopharmakologische Zusatzmedikation			
Keine	8		
Anticholinergika	1		
Antidepressiva	3		
Benzodiazepine	1		
PANSS			
Skala der allgemeinen Pathologie (16 - 112 Punkte)		30.9	5.9
Positivskala (7 - 49 Punkte)		15.5	4.9
Negativskala (7 - 49 Punkte)		16.2	3.6
Gesamt (30 - 210 Punkte)		62.6	11.4
IQ (CFT -20)		99.3	16.1
Ausbildungszeit (in Jahren)		13.3	3.6
Bildungsabschluss			
Kein	1		
Hauptschule	7		
Realschule	1		
(Fach-)Abitur	2		
(Fach-)Hochschule	2		

Anmerkungen: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Personenzahl der Stichprobe, NL = Neuroleptika, IQ = Intelligenzquotient

< 70 gemessen mit dem CFT-20 (Weiß, 1998), einer Sehschwäche von > 6 Dioptrien, Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (implantierte Metallteile oder Herzschrittmacher, vorangegangene Operationen am Herz oder Kopf, Klaustrophobie) sowie bestehender Schwangerschaft nicht an der Studie teilnehmen.

3.2 Aufgabe und Stimulusmaterial

3.2.1 Stimulusmaterial

Zur Prüfung der Überzeugungsattribution dienten nonverbale Bildergeschichten aus jeweils fünf Bildern, die an das Sally-Anne Paradigma von Baron-Cohen et al. (1985) adaptiert sind. Dabei handelt es sich entweder um True-Belief-Geschichten, bei denen der Protagonist entsprechend seiner korrekten Repräsentation der Realität handelt, oder False-Belief-Geschichten, bei denen die Handlung auf der falschen Repräsentation der Realität basiert. Eine beispielhafte Abfolge der Präsentation des Stimulusmaterials mit der jeweiligen Präsentationsdauer ist in Abbildung 2 dargestellt.

Zu Beginn sind jeweils zwei Kinder in einem Raum zu sehen, wobei eines der Kinder einen Gegenstand (z.B. einen Teddybär) in einen Behälter (z.B. eine Tasche) legt (Bild 1). Anschließend verlässt das Kind den Raum (Bild 2). Im Folgenden nimmt das andere Kind den Gegenstand aus dem entsprechenden Behälter wieder heraus und versteckt ihn in einem anderen Behälter (z.B. einem Eimer). Dabei ist das erste Kind entweder abwesend und kehrt erst anschließend zurück (False Belief (FB); Bild 3 und 4) oder es hat den Raum erneut betreten und beobachtet die Szene (True Belief (TB); Bild 3 und 4). Im letzten Bild sucht das erste Kind den Gegenstand in einem der beiden Behälter (Bild 5). Die Probanden wurden instruiert einen Knopf mit ihrem Zeigfinger oder Mittelfinger zu drücken, je nachdem, ob sie das Suchverhalten des Kindes erwartet oder nicht erwartet hatten. Sie wurden gebeten die Knöpfe nach dem Erscheinen des letzten Bildes so schnell und so genau wie möglich zu drücken. Zudem sollte dies während der Präsentation des letzten Bildes geschehen. Zur Verständnis- und Orientierungshilfe wurde das letzte Bild rot umrandet.

Jedes Bild wurde für 2000 ms präsentiert. Zwischen den einzelnen Bildergeschichten sowie dem zweiten und dritten Bild wurde jeweils ein unspezifisches Fixationsbild gezeigt (vgl. Abb. 2). Die Fixationsphase zwischen den einzelnen Bildergeschichten variierte zwischen 3000 und 4000 ms (randomisiert), während die Fixationsphase zwischen dem zweiten und dem dritten Bild stets 4000 ms betrug. Zudem erfolgte nach jeder siebten Geschichte ein sogenanntes Null-Event mit einer Fixationsphase von 17.5 Sekunden. Die

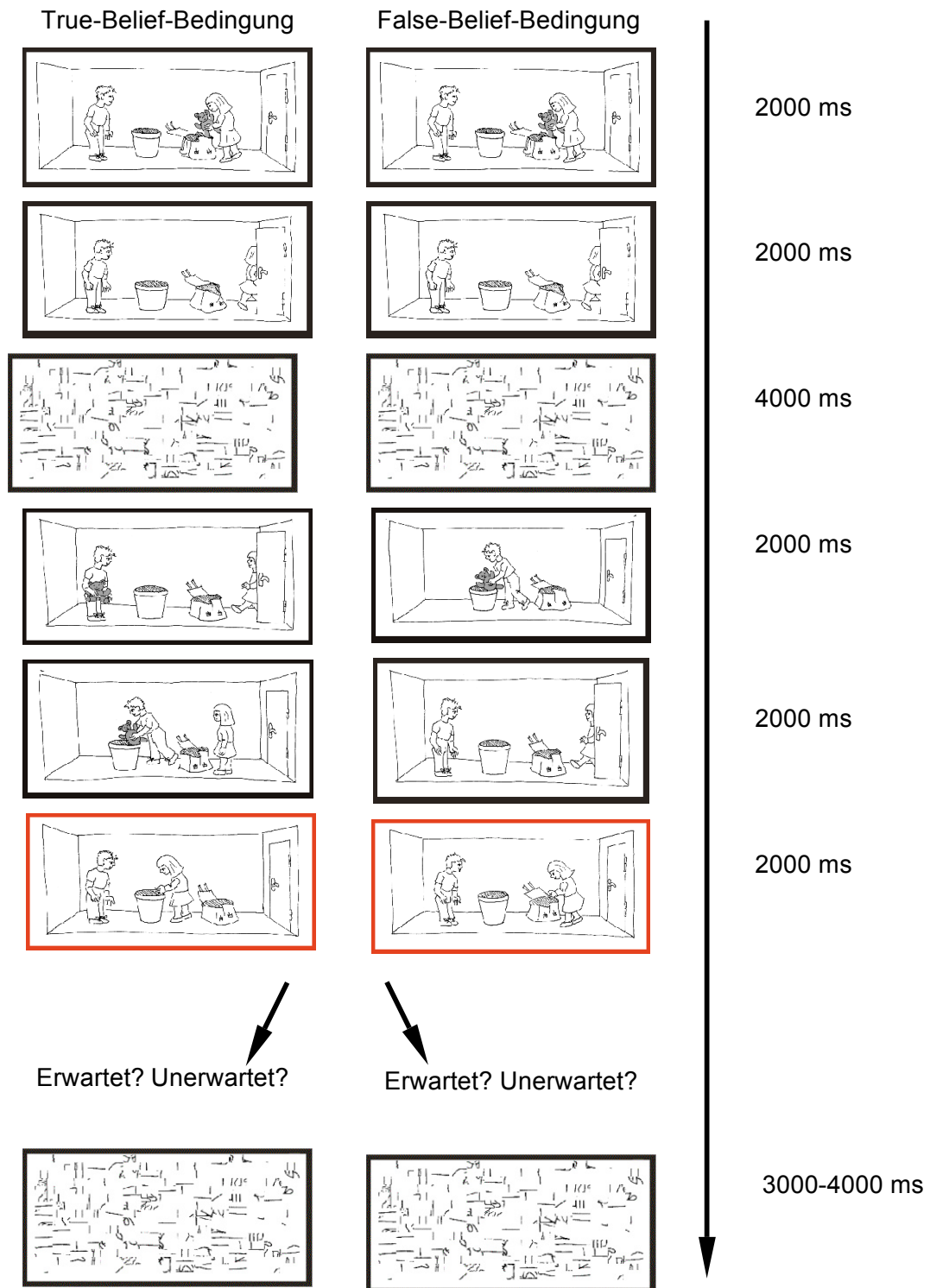


Abbildung 2: Abfolge der True-Belief- und False-Belief-Bildergeschichte mit entsprechendem zeitlichen Ablauf

Fixationsbilder wiesen dieselben visuellen Eigenschaften (z.B. in Bezug auf Belichtung, Kontrast) wie die Bilder der eigentlichen Bildergeschichte auf, so dass sich die gemessene Hirnaktivität nur bezüglich des Bilderinhaltes unterschied. Damit dienten die Fixationsperioden als Inter-Stimulus-Intervall zur Erfassung der Baseline-Hirnaktivität. Pro Bildergeschichte ergab sich somit eine maximale Dauer von 18 Sekunden. Insgesamt wurden 30 True-Belief- und 30 False-Belief-Geschichten gezeigt. Dabei gab es zwei Versionen der Geschichtenabfolge (A und B).

3.2.2 Erfassung der Psychopathologie

Der Schweregrad der psychopathologischen Symptome wurde mit Hilfe der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS; Kay et al., 1987) beurteilt, welche eine hohe Interrater- sowie eine hohe Retest-Reliabilität aufweist (Kay et al., 1987). Dabei handelt es sich um ein Interview von 40-60 Minuten Dauer zur Beurteilung der Befindlichkeit der Patienten in der vorangehenden Woche. Zu Beginn wurde der Patient gebeten frei über seine Krankengeschichte und sein aktuelles Allgemeinbefinden zu erzählen (ca. 10 Minuten). Anschließend folgte ein halbstrukturiertes Interview, in dem systematisch der Schweregrad der Symptome erfragt wurde. Im PANSS-Interview werden insgesamt 30 Symptom-Items anhand einer siebenstufigen Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem ausgeprägt) bewertet, die den drei Skalen Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und allgemeine Psychopathologie zugeordnet sind. Die positiven (z. B. Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen) bzw. negativen Symptome (z. B. Affektverflachung, emotionaler Rückzug, stereotype Gedanken) werden dabei durch jeweils 7 Items beschrieben, während die Skala der allgemeinen Psychopathologie (z. B. Angst, Depression, aktives Vermeidungsverhalten) 16 Items umfasst. Die Definitionen der Symptome sowie die Kriterien der Beurteilung sind detailliert im Manual beschrieben. Die Auswertung erfolgt durch Addition der Punktwerte der einzelnen Skalen. Im Summenscore ergeben sich somit für den Gesamtwert aller Subskalen ein theoretisches Minimum von 30 Punkten und ein theoretisches Maximum von 210 Punkten.

3.2.3 Erfassung des Intelligenzniveaus

Für die Einschätzung des intellektuellen Niveaus diente die deutsche Version des *Culture Fair Intelligence Test - Scale 2* (CFT-20; Weiß, 1998). Die Bezeichnung *cultural fair* (engl. kulturell fair) basiert auf der Verwendung eines sprach- und zahlenfreien Tests, der eine

von Sprachkenntnissen und erlernten Kulturtechniken wie Lesen und Mathematik unabhängige Intelligenzschätzung erlaubt. Erfasst wird die Grundintelligenz im Sinne der sogenannten fluiden Intelligenz als Fähigkeit, unbekannte Probleme in neuen Situationen zu lösen, ohne dabei auf gelerntes Wissen zurückgreifen zu müssen. Die Testperson soll in einer bestimmten Zeit anhand von figuralem Material Zusammenhänge und Gesetzmäßigkeiten erkennen und formal-logische Denkprobleme mit unterschiedlichen Komplexitätsgrad lösen. Der CFT-20 ist dabei in vier Subtests aufgeteilt: Reihen fortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und topologische Schlussfolgerungen. Für jede Aufgabe muss die richtige Antwort aus fünf Alternativen gewählt werden. Die Aufgaben in den ersten beiden Subtests sollen innerhalb von 4 Minuten gelöst werden, während für die Aufgaben der weiteren zwei Subtests jeweils 3 Minuten zur Verfügung stehen. Der Gesamtpunktwert wird anhand von Tabellen je nach Alter und Geschlecht in einen IQ-Wert umgerechnet. Der CFT-20 ist so normiert, dass für ihr Alter und Geschlecht durchschnittlich intelligente Personen einen IQ Wert von 100 erreichen.

3.2.4 fMRT-Messung

Die neuronalen Korrelate der ToM bei Schizophrenen wurden in dieser Studie mittels fMRT erfasst. Nach einer kurzen Zusammenfassung der physiologischen Grundlagen des fMRT folgt eine genaue Beschreibung der Technik und Scannerparameter.

3.2.4.1 Physikalische und physiologische Grundlagen des fMRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren. Anders als bei der Röntgenuntersuchung werden keine ionisierenden Strahlen sondern ein Magnetfeld und Radiowellen verwendet, sodass keine Strahlenbelastung vorliegt. Von wesentlicher Bedeutung sind die im menschlichen Körper vorkommenden Wasserstoffatome (= ein einzelnes Proton), die mit ihrem Eigendrehmoment (Spin) ein magnetisches Feld erzeugen. Durch ein starkes äußeres Magnetfeld werden die Wasserstoffatome in den Molekülen des Gewebes gleichsinnig ausgerichtet. Zudem werden sie durch ein zweites temporäres pulsierendes Radiofrequenz-Magnetfeld in ihrer Kreiselachse ausgelenkt. Dabei wird ein Signal erzeugt, das durch eine Messantenne erfasst wird, wobei die Stärke des Signals von den Eigenschaften des gemessenen Gewebes abhängig ist. Die MRT-Signale werden anschließend in einem Bild rekonstruiert (Kellermann et al., 2008).

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erlaubt eine räumliche

Darstellung der Gehirnaktivität durch Messung von Durchblutungsänderungen, die auf eine erhöhte neuronale Stoffwechselaktivität zurückzuführen sind. Grundlage für die Darstellung ist der sogenannte BOLD- (blood-oxygenation-level-dependant) Effekt, d.h. die Abhängigkeit der MR-Signalstärke von dem Sauerstoffgehalt des Blutes. Dieser Effekt beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des oxygenierten und des desoxygenierten Hämoglobins (Ogawa et al., 1990). Dabei besitzt das sauerstoffarme Desoxyhämoglobin im Gegensatz zum sauerstoffreichen Oxyhämoglobin eine paramagnetische Wirkung und bewirkt einen lokalen Signalverlust im T2*-gewichteten MRT-Bild. Der Sauerstoffgehalt des Blutes ändert sich im Zusammenhang mit neuronaler Aktivität. Diese führt zu einer Steigerung des Metabolismus der Nervenzellen und damit zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch. Reaktiv kommt es zu einer lokalen Steigerung des Blutflusses mit Konzentrationsanstieg von Oxyhämoglobin bzw. einem relativen Abfall der Desoxyhämoglobin-Konzentration. Dies führt wiederum zu einer Signalverstärkung, die durch statistischen Vergleich der Aufnahmen aus Ruhe- und Aktivitätsphase dargestellt werden kann. Das durch den BOLD-Effekt veränderte MRT-Signal wird auch als hämodynamische Antwort-Funktion bezeichnet (Kellermann et al., 2008). Durch das BOLD-Signal kann folglich indirekt auf die durch einen Stimulus ausgelöste, zugrundeliegende neuronale Aktivität geschlossen werden (Logothetis et al., 2001; Jäncke et al., 2005).

3.2.4.2 Technik und Scannerparameter

Die Präsentation des Stimulusmaterials erfolgte mit dem Programm *Presentation* (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA; <http://www.neuro-bs.com>). Verhaltensdaten wie Fehleranzahl und Reaktionszeit wurden ebenfalls mit diesem Programm aufgezeichnet. Die Bilder wurden über einen Rechner und einen Video-Beamer auf eine Leinwand projiziert. Diese konnte auch innerhalb des MRT durch einen an der Kopfspule befestigten Spiegel von den Versuchspersonen gesehen werden. Die Reaktion der Probanden wurde über die Tasten einer MRT-kompatiblen LUMItouch-Reaktionsbox (Photon Control Inc., Burnaby, Canada) erfasst.

Für die fMRT-Messung wurde ein 3-Tesla MR-System (Siemens Allegra, Erlangen, Deutschland) an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg verwendet. Zu Beginn wurde ein Circle-Localizer als kurze anatomische Referenzmessung durchgeführt. Anschließend erfolgt die Aufnahme der BOLD-Kontraste durch eine T2*-gewichtete Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI-Sequenz; Parameter: 32 Schichten, Schichtstärke = 3mm, Voxel-größe = 3 x 3 x 3 mm, TR (Time-to-Repeat) = 2000 ms, TE (Time-to-Echo) = 30 ms, flip angle = 90° in einer

ebenen Matrix von $64 \times 64 \text{ mm}^2$, FoV (Field of View) = $192 \times 192 \text{ mm}^2$). Insgesamt wurden während einer Scanning-Session 594 Volumen aufgenommen. Die ersten vier Messungen jeder EPI-Sequenz wurden automatisch verworfen. Nach der funktionellen Messung erfolgte eine strukturelle Aufnahme durch eine T1-gewichtete isotrope 3D-Gradienten-Echo-Sequenz (*Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo*; MPRAGE; Parameter: 160 Schichten, Voxelgröße = $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}$, TR 2250 ms, TE = 2.6 ms, TI (Time-to-Inversion) = 900 ms, flip angle = 9° , Matrix = $256 \times 256 \times 256 \text{ mm}$, FoV = $256 \times 256 \text{ mm}$). Die gesamte Messung im MRT dauerte ca. 30 Minuten.

3.3 Versuchsablauf

Die Patientenrekrutierung erfolgte auf den Abteilungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität am Bezirksklinikum in Regensburg. In Rücksprache mit den behandelnden Ärzten wurden passende Patienten ausgesucht und diese persönlich nach ihrem Einverständnis gefragt. Die Aufgabenstellung wurde den Patienten anhand einer Power-Point-Präsentation am Laptop erklärt. Anschließend fand ein Übungsdurchlauf mit dem Programm *Presentation* statt, wodurch sichergestellt wurde, dass die Aufgabe verstanden wurde und gelöst werden konnte, d.h. die Anzahl der richtigen Antworten über der Ratewahrscheinlichkeit von 50 % lag.

Am Tag der fMRT-Messung wurden die Patienten 30-40 Minuten vorher zum MRT geführt. In einem Nebenraum wurde die Instruktion mittels Power-Point-Präsentation wiederholt und es fand ein erneuter Übungsdurchlauf statt. Vor jeder Messung wurden zudem die soziodemographischen und biographischen Daten inklusive Händigkeit (siehe Anhang B) sowie die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Anhang C) erhoben. Die Patienten erhielten des Weiteren ein Informationsblatt zum Versuchsablauf (siehe Anhang C) und unterzeichneten die Einverständnis- und Datenschutzerklärung (siehe Anhang A). Vor der Messung wurden sie nochmals auf die Wichtigkeit einer möglichst ruhigen Körper- bzw. Kopflage während der Untersuchung aufmerksam gemacht.

Anschließend folgte die fMRT-Messung über ca. 30 Minuten. Nach dem Ablegen aller metallischen Gegenstände erhielten die Patienten wegen dem Lautstärkepegel im Scanner Ohrstöpsel und Kopfhörer. Nach Positionierung auf der Liegefläche des Gerätes (Rückenlage mit Kopf voran) wurde die Kopfspule mit dem regulierbaren Spiegel, über den die Stimuli während der Messung sichtbar waren, angebracht. Je nach Händigkeit hielten die Patienten die Reaktionsbox in der einen und den Notfallball in der anderen Hand. Nach einer kurzen anatomischen Referenzmessung wurde die funktionelle

Messung mit Präsentation der Bildergeschichten durchgeführt. Zum Schluss folgte eine 6-minütige strukturelle Aufnahme des Gehirns.

Bei einem erneuten Termin in zeitnahe Abstand zur fMRT-Messung wurde in einem ruhigen Raum auf der Station der aktuelle Schweregrad der Krankheit mit Hilfe des PANSS-Interviews erfasst. Zudem absolvierten die Patienten nach einer Instruktion anhand von Lösungsbeispielen den Intelligenz-Test CFT-20. Der Zeitaufwand für diesen Termin betrug ca. 75 Minuten.

3.4 Datenauswertung

3.4.1 Auswertung der Verhaltensdaten

Die Auswertung der Verhaltensdaten wurden mit Hilfe des Programms *SPSS 16* (SPSS Corp., Chicago, IL) durchgeführt. Zunächst wurden für die Parameter Reaktionszeit sowie Antwortgenauigkeit für beide Bedingungen (TB und FB) Mittelwerte in Prozent berechnet. Mittels t-Tests wurden die Mittelwerte auf Unterschiede zwischen den Bedingungen überprüft. Dabei wurde eine Signifikanzniveau von $p = .05$ festgelegt.

3.4.2 Auswertung der fMRT-Daten

Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit *SPM5* (Statistical Parametrical Mapping; <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5>), das als frei erhältliche Software auf dem Programm MATLAB 7.0 (The MathWorks, Natick, MA) basiert. Die Auswertung der Daten geschieht in zwei Hauptschritten: Vorverarbeitung (engl. preprocessing) und statistische Datenanalyse.

Die Vorverarbeitung der Daten ermöglicht eine interindividuelle Vergleichbarkeit und schafft die notwendigen Voraussetzungen für die nachfolgende statistische Analyse. Vor der eigentlichen Vorverarbeitung musste das im Scanner erzeugte DICOM- (Digital /maging and Communications in Medicine) Format zunächst in das NIfTI- (Neuroimaging /nformatics Technology /nitiative) Format, welches durch SPM5 lesbar ist, umgewandelt werden. Um die unterschiedlichen Messzeiten der einzelnen EPI-Sequenzen zu korrigieren und somit die Voraussetzung einer zeitgleichen Aufnahme zu erfüllen, wurden zunächst die Scanzeiten der insgesamt 594 Volumen der EPI-Sequenzen für jede Versuchsperson synchronisiert (engl. slice time correction). Als Referenzschicht diente die mittlere Schicht. Im nächsten Schritt erfolgte die dreidimensionale Korrektur der

Bewegungsartefakte (engl. realignment). Dabei wurden alle 594 Volumen auf ein Referenzbild abgebildet, wodurch ein gemittelt funktionelles Bild entstand. Mit dem Ziel eine räumliche Abstimmung herbeizuführen wurde dieses anschließend über das individuelle strukturelle T1-Bild der Versuchspersonen gelegt (engl. coregistration). Um die individuellen anatomischen Unterschiede auszugleichen, folgte die Normalisierung (engl. normalization), bei der das funktionell und strukturell gemittelte Bild auf ein Referenzgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI; Mittel über einige hundert Hirne) angepasst wird. Der letzte Schritt der Vorverarbeitung, die räumliche Glättung (engl. smoothing) mit einem full-width-half-maximum (FWHM) Gaussschen Filter von 8mm, diente der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR von engl. signal-to-noise ratio).

Im ersten Schritt der statistischen Datenanalyse erfolgte eine individuelle statistische Auswertung für jede einzelne Versuchsperson (engl. first-level-analysis). Anschließend wurde eine Gruppenanalyse (engl. second-level-analysis) durchgeführt. Vor der Beschreibung dieser Vorgänge wird auf das experimentelle Design und das der statistischen Analyse zugrundeliegende allgemeine lineare Modell eingegangen.

In der Studie wurde ein ereigniskorreliertes Design (engl. event-related design) verwendet. Im Gegensatz zum Blockdesign werden hier die BOLD-Signalveränderungen in kürzeren Zeitabständen untersucht, so dass Ereignisse getrennt analysierbar sind. Zudem werden die Stimuli (pseudo-) randomisiert dargeboten, um Effekte wie Erwartungshaltung und Habituation durch repetitive Stimuluswiederholung möglichst zu vermeiden. Um die True-Belief- und False-Belief-Attribution zu erfassen, wurde als wichtiges Zeitintervall (engl. regressor) die gesamte Präsentationsdauer des dritten und vierten Bildes zusammen gewählt (4000 ms). Die restlichen Bilder (Bild 1, 2 und 5) gingen nicht in die Design-Matrix ein. Die Fixationsperioden dienten als Inter-Stimulus-Intervall der Erfassung der Baseline.

Als Basis der in SPM implementierten statistischen Verfahren dient das allgemeine lineare Modell (engl. General Linear Model; Friston et al., 1994). Dieses soll eine möglichst genaue Vorhersage des Signalverlaufs eines jeden Voxels darstellen und wird jeweils mit dem tatsächlichen Signalverlauf korreliert (Jäncke et al., 2005). Ziel ist ein möglichst signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Verläufen, so dass von einer Signaländerung im jeweiligen Voxel ausgegangen werden kann, die dem Stimulus entspricht. Die Schätzung erfolgt nach der Gleichung $Y = X * \beta + \varepsilon$, wobei Y für den erwarteten BOLD-Signalverlauf innerhalb eines Voxels, X für einen Modellparameter (Designmatrix), β für den zu bestimmenden Parameter sowie ε für den unsystematischen Fehler stehen. Im ersten Teilschritt wird eine Designmatrix spezifiziert, in der das fMRT-Experiment mit den Paradigmen und ihrer genauen zeitlichen Abfolge kodiert ist.

Anschließend erfolgt durch den Algorithmus eine Schätzung der β - Parameter für jedes Voxel, so dass der Fehler ε minimal ist. Im dritten Teilschritt werden aus den erhaltenen Parametern Kontraste, d.h. Einzelvergleiche bestimmter Bedingungen, berechnet. Dadurch ist eine Aussage über Signalveränderungen, die für eine Bedingung spezifisch sind, möglich. Für jedes Voxel bzw. jeden Kontrast wird durch Berechnung eines t-Wertes die Signifikanz geprüft. Je höher der t-Wert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer stimulusinduzierten Aktivierung. Das Gesamtbild ergibt statistische Karten oder SPMs (statistical parametrical maps), welche die signifikant aktivierten Hirnregionen für den jeweiligen Kontrast zeigen. Sie können farbkodiert werden, sodass aktivierte Areale als farbige Markierungen dargestellt sind.

Die Einzel-Analyse in der Studie fokussierte die Veränderung des BOLD-Signals bzw. der hämodynamischen Antwort-Funktion während der Präsentation der Targetstimuli (Bild 3 und 4). Um eine zeitliche und räumliche Korrelation in der hämo-dynamischen Antwort-Funktion zu ermöglichen, wurde als Grundmodell die „Box Car Waveform“ verwendet (Friston et al., 1998). Des Weiteren gingen sechs Kovariablen zur Berücksichtigung der Bewegungsartefakte und eine Fehlerkonstante über alle Scans in die Analyse ein. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses erfolgte zudem eine zeitliche Filterung mit einem Hochfrequenzfilter mit einem Cut-Off bei 128 Sekunden. In Bezug auf die Fragestellung der Studie war die Berechnung des t-Kontrastes „False-Belief“ minus „True-Belief“ (FB > TB) relevant. Dieser dient der Identifikation der Hirnareale, die während der Attribution von Überzeugungen in der False-Belief Bedingung im Vergleich zur True-Belief-Kontrollbedingung eine stärkere Aktivierung aufweisen.

Der statischen Analyse auf Einzelniveau folgte die Gruppenauswertung, bei der die verschiedenen Kontrastbilder aller Versuchspersonen miteinander verglichen wurden. Dabei wurde eine sogenannte Random-Effects Analyse durchgeführt. Diese erlaubt eine Generalisierung der Ergebnisse über die Stichprobe heraus, d.h. bezogen auf die Gesamtpopulation, aus der die Versuchspersonen stammen (hier: Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie). Die Berechnung erfolgte durch einseitige t-Tests. Alle Aktivierungen unter einem Signifikanzniveau von $p = .05$ wurden als statistisch signifikant gewertet. Die Cluster-Mindestgröße betrug 20 Voxel, d.h. erst ab einer Größe von 20 Voxeln wurden Aktivierungsmuster in der Analyse berücksichtigt. Die statistischen Ergebnisse wurden in das Koordinaten-System nach Talairach und Tournoux (1988) konvertiert und anschließend Brodmann-Arealen (Trepel, 2004) zugeordnet. Durch Überlagerung mit dem MNI-Referenzhirn konnten die Ergebnisse anatomisch zugeordnet und bildlich dargestellt werden.

4 Ergebnisse

4.1 Verhaltensdaten

4.1.1 Antwortgenauigkeit

Die schizophrenen Probanden konnten in der True-Belief-Bedingung durchschnittlich in 88.0 % ($SD = 14.3$ %) der Durchgänge die richtige Antwort geben (engl. „hits“). In der False-Belief-Bedingung lag die durchschnittliche Antwortgenauigkeit (engl. „correct rejections“) bei 85.1 % ($SD = 13.6$ %). Hinsichtlich des prozentualen Anteils korrekter Antworten ergab sich zwischen den Bedingungen kein signifikanter Unterschied ($t = -0.983$, $p = n.s.$). In Abbildung 3 ist die Antwortgenauigkeit in Prozent ($M \pm SD$) für beide Bedingungen graphisch dargestellt.

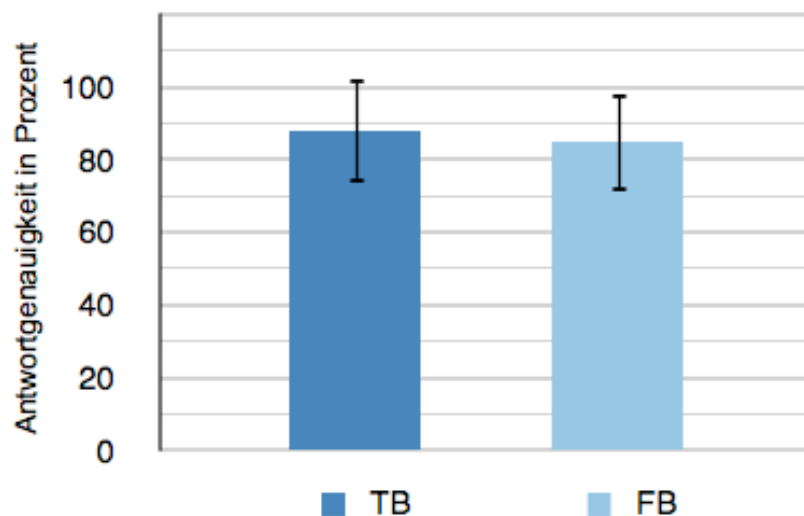


Abbildung 3: Antwortgenauigkeit in Prozent ($M \pm SD$) in der TB- und FB-Bedingung

4.1.2 Reaktionszeit

Die durchschnittliche Reaktionszeit lag in der True-Belief-Bedingung bei 1140.0 ms (SD = 338.1 ms) und in der False-Belief-Bedingung bei 1090.7 ms (SD = 318.4 ms). Die Reaktionszeiten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Bedingungen ($t = -0.875$, $p = n.s.$). Abbildung 4 stellt die durchschnittlichen Reaktionszeiten in ms mit ihren Standardabweichungen für beide Bedingungen graphisch dar.

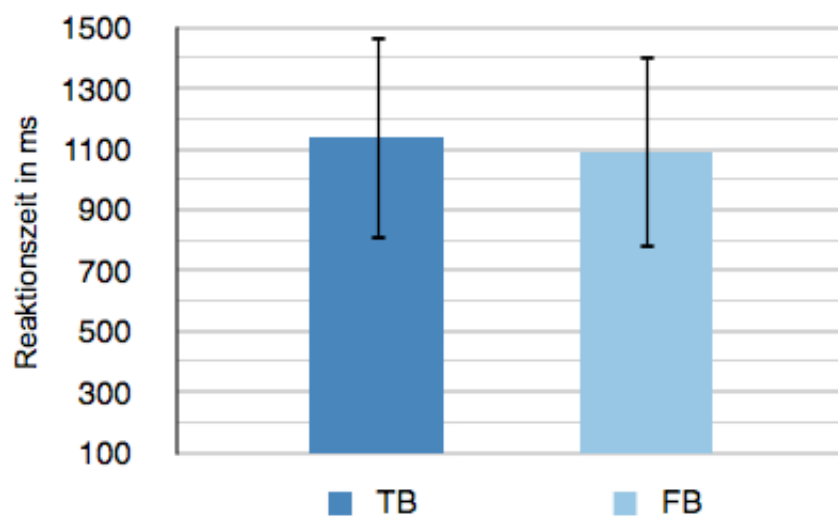


Abbildung 4: Durchschnittliche Reaktionszeiten (\pm SD) in der TB - und der FB - Bedingung

4.1.3 Zusammenhang zwischen ToM und Psychopathologie bzw. Erkrankungsdauer der Schizophreniepatienten

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Symptomgruppen gemäß PANSS-Skala (Positivskala, Negativskala und allgemeine Psychopathologie) und der Antwortgenauigkeit und Reaktionszeit beim Lösen der ToM-Aufgaben zu untersuchen, erfolgte in der Gruppe der Schizophreniepatienten eine Berechnung der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson. Wie in Tabelle 3 ersichtlich, ergab sich dabei eine signifikante negative Korrelation für die PANSS-Werte der Negativskala und dem korrektem Bearbeiten der ToM-Aufgaben (Hit in der True-Belief-Bedingung bzw. Correct Rejection in der False-Belief-Bedingung). Je höher die PANSS-Werte waren, desto geringer war jeweils die Antwortgenauigkeit. Kein Zusammenhang ergab sich zwischen dem prozentualen Anteil der korrekten Antworten und der Positiv-PANSS-Skala sowie der allgemeinen PANSS-Skala. Alle PANSS-Werte hatten keinen Einfluss auf die Reaktionszeiten (vgl. Tab. 3). Ebenfalls ergab sich keine Korrelation zwischen den Bearbeitungsparametern der ToM-Aufgaben (Antwortgenauigkeit, Reaktionszeit) und der Erkrankungsdauer (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3: Korrelationen zwischen ToM-Bearbeitungsparametern (Antwortgenauigkeit, Reaktionszeit) und PANSS-Werten bzw. Erkrankungsdauer

		PANSS Negativskala	PANSS Positivskala	PANSS-Skala der allgemeinen Psychopathologie	Erkrankungs- dauer
Antwortgenauigkeit	Hits TB	$r = -0.63$ $p < .05$	$r = 0.01$ $p = \text{n.s.}$	$r = 0.14$ $p = \text{n.s.}$	$r = -0.18$ $p = \text{n.s.}$
	Correct Rejection FB	$r = -0.55$ $p < .05$	$r = 0.17$ $p = \text{n.s.}$	$r = 0.30$ $p = \text{n.s.}$	$r = -0.04$ $p = \text{n.s.}$
Reaktionszeit	TB	$r = 0.33$ $p = \text{n.s.}$	$r = -0.01$ $p = \text{n.s.}$	$r = 0.26$ $p = \text{n.s.}$	$r = 0.32$ $p = \text{n.s.}$
	FB	$r = 0.35$ $p = \text{n.s.}$	$r = -0.05$ $p = \text{n.s.}$	$r = 0.10$ $p = \text{n.s.}$	$r = 0.09$ $p = \text{n.s.}$

4.2 fMRT-Daten

Um die für die ToM spezifischen Hirnareale zu identifizieren, wurde die Aktivität in der True-Belief-Bedingung von der Aktivität in der False-Belief-Bedingung subtrahiert (FB > TB). Der Kontrast ergab einen signifikanten Aktivierungsanstieg in linkshemisphärischen Arealen. Dabei wurden folgende Areale für den Kontrast FB > TB signifikant mehraktiviert: links lateraler dorsaler Präfrontalkortex (BA9/8), links lateraler superiorer frontaler Kortex (BA 6), links inferiorer frontaler Kortex (BA 45/44 und BA 45/47) sowie links medialer dorsaler Präfrontalkortex (BA 8/32). In Tabelle 4 sind die entsprechenden Areale inklusive BA, Clustergröße, Z-Wert und MNI-Koordinaten aufgelistet. Abbildung 5 zeigt die aktivierten Areale in einem stereotaktisch normalisierten Gehirn.

Tabelle 4: Areale mit signifikanten Aktivierungsanstieg für den Kontrast FB > TB

Areal	BA ^{a)}	Clustergröße ^{b)}	Z-Wert ^{c)}	MNI-Koordinaten ^{d)}		
				x	y	z
L ^{e)} lateraler dorsaler Präfrontalkortex	9/8	262	4.7	-52	6	38
L lateraler superiorer Frontalkortex	6	124	4.2	-28	4	46
L inferiorer Frontalkortex	45/44	140	4.2	-54	20	20
L inferiorer Frontalkortex	45/47	176	4.1	-40	28	6
L medialer dorsaler Präfrontalkortex	8/32	73	3.5	-4	20	46

Anmerkungen: ^{a)} BA = Brodmann-Areal; ^{b)} Clustergröße = Anzahl der aktivierten Voxel je Cluster, ^{c)} Z = Prüfgröße für die Hauptkoordinate des jeweiligen aktivierten Clusters, ^{d)} MNI -Koordinaten entsprechend dem Montreal Neurological Institute (MNI) - Atlas: Hauptkoordinaten des aktivierten Clusters; ^{e)} L = links

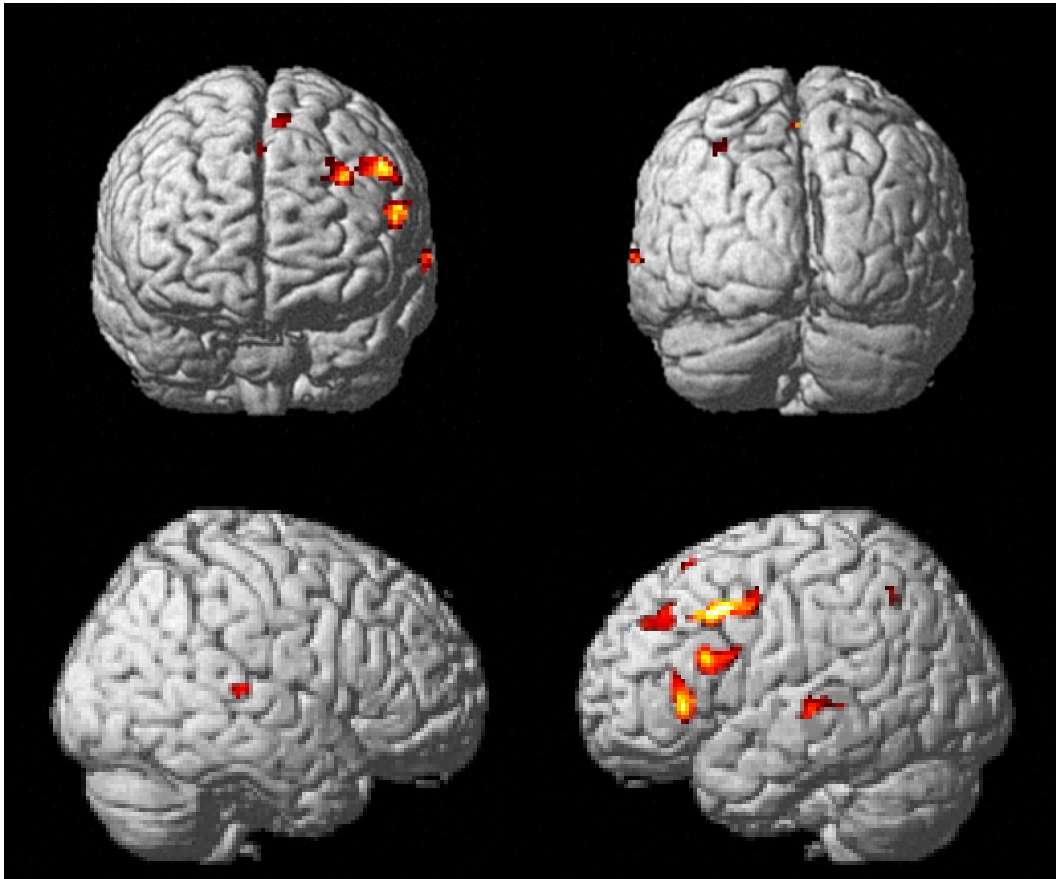


Abbildung 5: Signifikante Mehraktivierungen (rot-gelb) im Kontrast FB > TB an einem Standardgehirn bei einem voxelbasierten T-Wert von $T > 4$ und korrigiertem p-Value mit $p \leq .05$ auf Clusterebene

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Identifikation neuronaler Korrelate der spezifischen ToM-Komponente der Überzeugungsattribution bei Schizophreniepatienten. Hierzu wurde die Gehirnaktivität der Patienten während der Lösung eines False-Belief-Paradigmas mittels fMRT aufgezeichnet. Bei dem erwähnten Paradigma handelt es sich um Bildergeschichten, in denen der Protagonist entweder auf der Basis der Realität (True-Belief) oder aber seiner falschen Überzeugung vom Zustand der Realität (False-Belief) handelt. Für die korrekte Einschätzung der False-Belief-Geschichte ist das Verständnis dafür notwendig, dass die Überzeugungen einer anderen Person unabhängig von der Realität oder aber den eigenen Überzeugungen sind. Diese Fähigkeit zur Entkopplung des mentalen Zustandes eines Anderen von der Realität und dem eigenen mentalen Zustand wird in der Literatur auch als „Decoupling“-Mechanismus bezeichnet (Leslie, 1987; Gallagher & Frith, 2003). True-Belief-Geschichten können dagegen auf der Basis der Realität gelöst werden und erfordern somit keine Unterscheidung zwischen der Realität und der Überzeugung des Protagonisten, so dass sie sich als Kontroll-Aufgaben eignen.

In den folgenden Kapiteln wird zunächst die Bedeutung der vorliegenden Verhaltensdaten diskutiert. Anschließend folgt die Auseinandersetzung mit den fMRT-Daten. Um eine Aussage über den Aktivierungsunterschied der Schizophrenen zu Gesunden machen zu können, sollen die aktuellen bildgebenden Ergebnisse der schizophrenen Patientengruppe mit neuronalen Korrelaten der Überzeugungsattribution von gesunden Erwachsenen verglichen werden. Für einen solchen deskriptiven Vergleich eignet sich besonders gut die Studie von Sommer et al. (2007), in welcher dasselbe nonverbale Belief-Paradigma mit sieben anstatt fünf Bildern, wie in der vorliegenden Studie, verwendet wurde.

5.1 Verhaltensdaten

Viele vorangehende Studien konnten bei Schizophrenen ToM-Beeinträchtigungen im Vergleich zu Gesunden aufzeigen (Brüne, 2005a; Harrington et al., 2005a; Sprong et al., 2007). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde auch für die vorliegende Studie angenommen, dass das Lösen der False-Belief-Aufgabe mit Schwierigkeiten im Sinne einer verminderten Antwortgenauigkeit und/oder verlängerten Reaktionszeit im Vergleich zur Kontrollbedingung einhergehen würde. Die Auswertung der Verhaltensdaten zeigte

jedoch keinen signifikanten Unterschied der Antwortgenauigkeit bzw. Reaktionszeit in der False-Belief-Bedingung versus der True-Belief-Bedingung, welche als Kontrollbedingung galt. Bezogen auf den prozentualen Anteil der korrekten Antworten wurden die Aufgaben daneben deutlich über der Ratewahrscheinlichkeit beantwortet. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die schizophrenen Patienten offensichtlich keine Schwierigkeiten bei der Lösung der vorliegenden False-Belief-Aufgaben hatten. Somit konnte die erste Untersuchungshypothese nicht bestätigt werden.

Bei genauerer Betrachtung der Studienlage ist zu erkennen, dass Schizophrene nicht bei allen ToM-Aufgabenstellungen Schwierigkeiten haben und eine gewisse Anzahl von Patienten im Vergleich zu Gesunden ähnliche Ergebnisse bei der Bearbeitung von verschiedenen ToM-Aufgaben erzielen konnten (Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008; Pousa et al., 2008b; für einen Überblick vergleiche auch Harrington et al., 2005a; Brüne et al., 2010). Einige Studien fanden zwar im Vergleich mit Gesunden ein schlechteres Abschneiden der Schizophreniepatienten bei ToM-Aufgaben im Sinne einer verlängerten Bearbeitungszeit und schlechterer Antwortgenauigkeit, jedoch galten diese Unterschiede ebenso für die Kontrollbedingung, so dass hier vielleicht andere unspezifische Defizite mitbeteiligt waren (Brunet et al., 2003; Walter et al., 2009; Lee et al., 2011). Insgesamt liefern die wenigsten Studien genaue Zahlen zu den Performancedaten der Schizophreniepatienten. Laut Brüne und Schaub (2012) liegt der Prozentsatz der in Studien untersuchten Schizophrenen mit ähnlichen Ergebnissen bei ToM-Aufgaben im Vergleich zu Gesunden bei 20-50 %. Auch in ihrer Studie zur Assoziation zwischen ToM-Fähigkeiten und kognitiven Faktoren sowie sozialen Verhaltensauffälligkeiten fanden sie ähnlich zu vorherigen Studien (Janssen et al., 2003; Mazza et al., 2007) bei der Hälfte der Schizophreniepatienten gute Ergebnisse hinsichtlich der Bearbeitung der ToM-Aufgaben.

In den folgenden Kapiteln werden mögliche Erklärungen für die inhomogenen Verhaltensdaten in der Literatur sowie auch für die aktuellen Verhaltensergebnisse der Schizophreniepatienten diskutiert. Dabei werden einerseits methodische und andererseits krankheitsbezogene Aspekte beleuchtet.

5.1.1 Bedeutung methodischer Aspekte

Bei der Analyse der methodischen Aspekte ist an erster Stelle zu erwähnen, dass in der Literatur viele verschiedene Paradigmen verwendet wurden, welche die Vergleichbarkeit und Interpretation der Studien erheblich erschweren. Dabei ist es nicht immer eindeutig, welche Teilkomponente der ToM untersucht bzw. ob die ToM als allgemeine

Mentalisierungsfähigkeit geprüft wurde. In der Unterschiedlichkeit der Methodik ist sicherlich eine Erklärung für die inhomogenen Ergebnisse in der Literatur zu sehen. Auch Shamay-Tsoory et al. (2007) führen die differenten Verhaltensdaten auf die Verschiedenheit der Paradigmen zurück, denen für die korrekte Bearbeitung jeweils verschiedene Prozesse zugrunde liegen sollen. So erfordern laut den Autoren False-Belief-Aufgaben eher ein kognitives Verständnis für den Unterschied zwischen dem Wissen des Protagonisten und der Realität, während Ironie- und Faux-pas-Aufgaben zusätzlich ein Verständnis für den emotionalen Zustand des Protagonisten benötigen. Sie vertreten dabei die Meinung, dass es sich bei den schizophrenen Patienten nicht um eine allgemeine Beeinträchtigung der ToM, sondern um ein spezifisches Defizit der affektiven Komponente handelt. Dies konnten sie in ihrer Studie nachweisen, indem die Gruppe der Schizophreniepatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mehr Fehler nur in den affektiven ToM-Aufgaben machte. Somit zeigte sich die kognitive ToM-Fähigkeit bei der untersuchten Patientengruppe intakt. Auch in der vorliegenden Studie handelt es sich um ein kognitives ToM-Paradigma, so dass aus dem genannten Standpunkt heraus die guten Verhaltensergebnisse der untersuchten Schizophreniepatienten in dieser Eigenschaft des Paradigmas begründet sein könnten.

Daneben beinhaltet das verwendete ToM-Paradigma weitere Aspekte, welche als Begründung für die Verhaltensdaten der vorliegenden Untersuchung dienen könnten. In der Literatur besteht Kritik an mangelnder Lebensnähe der Untersuchungen in sogenannten „Offline“-Testsituationen, wie sie zumeist in den klinischen experimentellen Laborbedingungen und auch in der vorliegenden Studie bestehen (Brüne, 2005a). Hiermit können jedoch ToM-Fähigkeiten, welche für das soziale Funktionsniveau im Alltag von großer Bedeutung sind, nur bedingt geprüft werden. Laut Pickup und Frith (2001) sind Schizophreniepatienten in Offline-Teststituationen in der Lage ToM-Aufgaben über Analogieschlüsse zu lösen. Demgegenüber haben sie in „Online“-Situationen, d.h. in konkreten sozialen Interaktionen, mehr Schwierigkeiten, weil sie hier ihr Mentalisierungsdefizit nicht kompensieren können. Auch in der vorliegenden Offline-Testsituation könnten die guten Verhaltensergebnisse in der Nutzung von Kompensationsmechanismen begründet sein, welche möglicherweise in alltäglichen Situationen nicht greifen und somit zu Defiziten in der sozialen Interaktion führen. Das soziale Funktionsniveau der Patienten wurde in dieser Studie nicht überprüft, so dass es spekulativ bleibt, von möglichen Mentalisierungsschwierigkeiten in Online-Alltagssituationen zu sprechen.

Des Weiteren ist es bezogen auf das verwendete Paradigma gut möglich, dass der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe einen Einfluss auf das Abschneiden in den False-Belief-Aufgaben hatte. Denkbar ist, dass die Schizophreniepatienten die ToM-Aufgaben der

vorliegenden Studie gut lösen konnten, da es sich um eine First-Order-Belief-Aufgabe handelte („Sally denkt, dass...“). Im Vergleich hierzu untersuchen Second-Order-Belief-Aufgaben komplexere Mentalisierungsfähigkeiten und sind damit schwieriger zu lösen („Sally denkt, dass Anne denkt, dass...“; vgl. Kap 2.1.4). Das Argument des Schwierigkeitsgrades wird durch die Ergebnisse mehrerer Studien mit schizophrenen Patienten gestützt, in denen sowohl First-Order- als auch Second-Order-Belief-Aufgaben getestet wurden und unabhängig vom IQ und anderen kognitiven Defiziten Schwierigkeiten vor allem bei den ToM-Aufgaben höherer Ordnung auftraten (Frith & Corcoran, 1996; Doody et al., 1998; Mazza et al., 2001; Pickup & Frith, 2001; Randall et al., 2003; Bosco et al., 2009). Im Gegensatz hierzu fanden nur wenige Studien, die bei Schizophrenen beide Aufgabentypen prüften, keinen signifikanten Unterschied in der Bearbeitung beider Paradigmen im Vergleich zu Gesunden (Herold et al., 2002; Harrington et al., 2005b; für einen Überblick vergleiche Harrington et al., 2005a). In einigen Untersuchungen zeigte sich der Unterschied zwischen First-Order- und Second-Order-ToM-Aufgaben erst nachdem die kognitiven Defizite herausgerechnet wurden. Daraus lässt sich vermuten, dass Schwierigkeiten beim Lösen der First-Order-ToM-Aufgaben möglicherweise zu einem gewissen Teil mit Defiziten in generellen kognitiven Domänen zusammenhängen, während die Schwierigkeiten bei der Bearbeitung der Second-Order-ToM-Aufgaben unabhängig von den kognitiven Fähigkeiten sind (Bozikas et al., 2011; Pentaraki et al., 2012). Die Bedeutung der Second-Order-Belief-Defizite zeigt sich in einer Studie von Roncone et al. (2002) zur Assoziation von ToM-Störungen mit dem sozialen Funktionsniveau bei schizophrenen Patienten. Die Autoren fanden, dass explizit Second-Order-ToM-Störungen den zweitgrößten prädiktiven Wert für soziale Kompetenzstörungen ausmachen. Die fehlende signifikante Korrelation von sozialen Funktionsstörungen mit First-Order-ToM-Störungen versuchten sie darin zu erklären, dass Second-Order-Aufgaben komplexere interpersonelle Beziehungen prüfen und somit einen größeren allgemeinen prädiktiven Wert für die soziale Funktionsfähigkeit besitzen. Aus den Ergebnissen folgerten sie, dass Schizophrene ein spezifisches ToM-Defizit in komplexeren sozialen Situationen besitzen könnten, während einfachere soziale Kontexte, wie die First-Order-Aufgabenstellung, besser verständlich sind. Auf dem Hintergrund dieser Befundlage ist es anzunehmen, dass das vorliegende gute Abschneiden der Schizophreniepatienten in den False-Belief-Aufgaben an der Verwendung des einfacheren First-Order-Belief-Paradigmas lag und dass sie beim Lösen von ToM-Aufgaben höherer Ordnung möglicherweise größere Schwierigkeiten gehabt hätten.

5.1.2 Bedeutung verschiedener Aspekte des Krankheitsbildes

Neben den methodischen Aspekten ist eine weitere Erklärung für die fehlende Bestätigung der ersten Untersuchungshypothese im Krankheitsbild an sich zu suchen. Frith (1992) argumentierte, dass anders wie bei autistischen Patienten, bei denen das Krankheitsbild bereits in den frühen Kindheitsjahren auftritt und somit schon die Entwicklung der ToM beeinträchtigt sein kann, sich die Schizophrenie erst in den jungen Erwachsenenjahren manifestiert. Folglich ist es denkbar, dass schizophrene Patienten eine normale ToM-Entwicklung erfahren und vor Ausbruch der Erkrankung ihre ToM-Fähigkeiten im Alltag nutzen konnten. Laut Frith (1992) ist es damit wahrscheinlich, dass in der Krankheit residuelle Fähigkeiten vorhanden sind. Demgegenüber konnten jedoch zahlreiche Studien ToM-Defizite bereits bei High-Risk Individuen (Schiffman et al., 2004; Chung et al., 2008) oder sogar gesunden Verwandten ersten Grades (Janssen et al., 2003; Irani et al., 2006; de Achaval et al., 2010) nachweisen, so dass nach derzeitigem Kenntnisstand eher von ToM-Defiziten als langzeitstabile Eigenschaftsmarker ausgegangen wird (vgl. Kap. 2.3.4). Nichtsdestotrotz ist nicht abschließend geklärt, inwieweit die Erkrankungsphasen bei Schizophrenen die ToM-Fähigkeiten beeinträchtigen. So scheint es Hinweise dafür zu geben, dass die Defizite in akuten Krankheitsphasen deutlicher hervortreten (Brüne, 2005a; Sprong et al., 2007; Brüne, 2008). Andererseits haben einzelne Studien mit remittierten Patienten keinen signifikanten Unterschied bei der Lösung von ToM-Aufgaben im Vergleich zu Gesunden gefunden (Corcoran et al., 1995; Frith & Corcoran, 1996; Pickup & Frith, 2001; Pousa et al., 2008b), wenngleich die Remissionkriterien in den Studien nicht einheitlich definiert sind (Pousa et al., 2008a). In diesem Zusammenhang wäre es denkbar, dass der Schweregrad der Erkrankung gemäß der in der vorliegenden Studie erfassten PANSS-Skala einen Einfluss auf die Mentalisierungsfähigkeit und damit die ToM-Leistung hatte. Im Vergleich zu anderen Studien, welche ebenfalls die PANSS-Skala zur Einschätzung der Symptomatik benutzten und in denen Gesamtpunktwerte zwischen ca. 60 und 80 von 210 Punkten beschrieben sind (Sarfati & Hardy-Bayle, 1999; Pousa et al., 2008b; Benedetti et al., 2009; Walter et al., 2009; Vistoli et al., 2011), lag die durchschnittliche Gesamtpunktzahl in der vorliegenden Studie mit 62 Punkten tendenziell im unteren Bereich. Insgesamt war die Symptomatik somit nur gering ausgeprägt, so dass anzunehmen ist, dass sich die Patienten allenfalls bereits in einer Remissionphase befanden. Dadurch weisen sie möglicherweise weniger Einschränkungen in ihren sozial-kognitiven Fähigkeiten auf und konnten somit gute Ergebnisse bei der Lösung der False-Belief-Aufgaben erzielen.

Im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung ist die mögliche Assoziation zwischen der ToM-Leistung und allgemeinen kognitiven Fähigkeiten zu diskutieren.

Insgesamt werden die ToM-Defizite nach derzeitigem Kenntnisstand eher spezifisch und unabhängig von kognitiven Defiziten gesehen (Abdel-Hamid et al., 2009; Pickup and Frith, 2001; für eine Metaanalyse vergleiche Sprong et al., 2007). Allerdings gibt es Hinweise für einen Einfluss kognitiver Fähigkeiten auf die ToM bei Patienten mit weniger ausgeprägter Symptomatik, wie es im Remissionsstadium der Fall ist. Bora et al. (2009 a, b) zum Beispiel deuteten auf eine Beeinflussung der ToM-Fähigkeiten durch generelle kognitive Defizite bei stabilen Patienten mit milderer Symptomatik hin. Möglich ist, dass bei geringerer Symptomausprägung nicht nur eine Assoziation zwischen ToM-Beeinträchtigungen und kognitiven Defiziten besteht, sondern dass andersherum relativ intakte kognitive Fähigkeiten die ToM-Defizite positiv beeinflussen können. Eine Studie mit Ultra-High-Risk Individuen für die Entwicklung einer Psychose konnte eine solche positive Beeinflussung der ToM-Leistung durch allgemeine kognitive Fähigkeiten nachweisen (Hur et al., 2013). Dementsprechend ist es denkbar, dass die vorliegenden Patienten durch die relativ geringe Ausprägung der Symptomatik allenfalls allgemeine kognitive Fähigkeiten nutzten, um etwaige ToM-Defizite zu kompensieren und somit gute Verhaltensergebnisse zu erzielen. Auch andere Autoren haben bei Schizophreniepatienten mit relativ guter ToM-Leistung die Möglichkeit von IQ-abhängigen Problemlösestrategien zur Unterstützung der Mentalisierungsfähigkeit diskutiert (Pickup and Frith, 2001; Brunet et al., 2003).

Neben dem Schweregrad der Erkrankung bleibt ebenfalls zu diskutieren, ob die Ausprägung der vorherrschenden Erkrankungssymptomatik einen Einfluss auf die Mentalisierungsfähigkeit hatte. Auch wenn in dieser Studie nur Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie gemäß ICD-10 eingeschlossen wurden, um eine möglichst homogene Patientengruppe zu gewinnen, bleibt das Krankheitsbild der Schizophrenie weiterhin sehr heterogen. Wie in Kapitel 2.3.5 diskutiert, scheint das Ausmaß des ToM-Defizites je nach vorherrschender Symptomatik unterschiedlich ausgeprägt zu sein. Um einen Einfluss der Symptomatik auf die Mentalisierungsfähigkeit zu untersuchen, wurden in der aktuellen Studie Korrelationsanalysen zwischen den Bearbeitungsparametern der ToM-Aufgaben (d.h. Antwortgenauigkeit und Reaktionszeit) und den einzelnen PANSS-Skalen (Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und allgemeine Psychopathologie) gerechnet. Hierbei zeigte sich, dass mit zunehmend ausgeprägter Negativsymptomatik das Abschneiden in den ToM-Aufgaben schlechter wurde. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Auswertungen anderer Studien, welche bei Schizophrenen die stärkste Assoziation zwischen ToM-Defiziten und Negativsymptomen fanden (Doody et al., 1998; Pickup & Frith, 2001; Lincoln et al., 2011; Urbach et al., 2013). Auch in der Studie von Mazza et al. (2001) zeigte sich dieser Zusammenhang, indem Patienten mit Negativsymptomen die schlechtesten Ergebnisse bei den weniger komplexen First-Order-ToM-Aufgaben zeigten,

wohingegen die schwierigeren Second-Order-ToM-Aufgaben für alle Patientengruppen gleich schwer waren. Laut Frith (1992) ist diese stärkere Beeinträchtigung bei Patienten mit Negativsymptomen darin begründet, dass ihnen grundsätzlich die Fähigkeit zur Repräsentation mentaler Zustände fehlt, d.h. dass sie überhaupt keine Annahmen über die Überzeugungen, Intentionen oder Wünsche anderer Personen machen können. Währenddessen sind Patienten mit Positivsymptomen weniger stark in ihrer Mentalisierungsfähigkeit eingeschränkt, da sie zwar grundsätzlich eine intakte ToM besitzen, diese jedoch nicht adäquat einsetzen können. Somit kommt es bei Patienten mit Negativsymptomen zu einem sogenannten „under-mentalizing“, während Patienten mit Positivsymptomen ein „over-mentalizing“ zeigen, d.h. anderen fehlerhafte mentale Zustände zuschreiben (Frith, 2004). Analog hierzu fand sich in der vorliegenden Untersuchung keine Korrelation zwischen der Bearbeitung der ToM-Aufgaben und der PANSS-Positivskala oder aber der Skala der allgemeinen Psychopathologie. Dies bedeutet, dass entsprechend der genannten Theorie von Frith (1992, 2004) Patienten mit vorherrschender Positivsymptomatik tendenziell bessere Mentalisierungsfähigkeiten zeigten als Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik.

Andere Aspekte der Erkrankung scheinen die Bearbeitung der ToM-Aufgaben weniger zu beeinflussen. Eine Assoziation mit der Erkrankungsdauer wäre denkbar, konnte jedoch in der vorliegenden Korrelationsanalyse nicht aufgezeigt werden. Dies deckt sich mit der Auffassung, dass ToM-Defizite bei Schizophrenen grundsätzlich langzeitstabile Eigenschaftsmarker darstellen (Brüne, 2005a; Sprong et al., 2007; Brüne, 2008). Unklar ist der Einfluss der Medikation auf die ToM-Fähigkeit (Kucharska-Pietura & Mortimer, 2013). In der vorliegenden Studie wurde auf eine stabile Medikationsphase der schizophrenen Patienten geachtet, um Interferenzen durch kurzzeitigen Medikationswechsel möglichst auszuschließen. Allerdings kann der grundsätzliche Einfluss der Medikation auf die gute ToM-Leistung nicht ausgeschlossen werden, insbesondere da es in der Literatur Hinweise für eine Verbesserung der ToM durch neuroleptische Medikation gibt (Mizrahi et al., 2007; So et al., 2010).

5.1.3 Zusammenfassende Beurteilung der Verhaltensdaten

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die untersuchten Schizophreniepatienten die First-Order-False-Belief-Aufgaben ebenso gut lösen konnten wie die True-Belief-Aufgaben, so dass auf Verhaltensebene keine wesentliche Beeinträchtigung der ToM zu bestehen scheint. Ein Grund hierfür könnte in der geringen Ausprägung der Symptome liegen, wodurch es den Patienten allenfalls möglich war,

allgemeine kognitive Fähigkeiten für die Lösung der ToM-Aufgaben zu nutzen. Daneben konnte ein negativer Zusammenhang der ToM-Leistung insbesondere mit der Negativsymptomatik gefunden werden. Zudem könnte auch das verwendete Paradigma für die relativ gute ToM-Leistung der schizophrenen Patienten verantwortlich sein, indem es rein kognitive Anforderungen besitzt. Des Weiteren sind First-Order-ToM-Aufgaben einfacher zu lösen als die komplexeren Second-Order-Aufgaben. Denkbar ist, dass allenfalls bestehende geringe ToM-Defizite der Patienten durch das verwendete First-Order-Paradigma nicht ausreichend erfasst wurden. In diesem Zusammenhang ist es möglich, dass die untersuchten Patienten bei Second-Order-Aufgaben Schwierigkeiten gehabt hätten. Einen Hinweis für bestehende ToM-Defizite bietet der Vergleich mit den behavioralen Ergebnissen der Studie von Sommer et al. (2007). Dabei zeigen sich trotz der guten Leistung der untersuchten Schizophreniepatienten bei der Absolvierung der False-Belief- versus der True-Belief-Aufgaben tendenziell schlechtere prozentuale Werte der korrekten Antworten im Vergleich zu den gesunden Probanden (Schizophrene vs. Gesunde: Hits in der TB-Belief-Bedingung 88 % vs 97 % bzw. Correct Rejections in der FB-Bedingung 85 % vs. 96 %). Selbst wenn eine Aussage über die Signifikanz dieser Unterschiede nicht möglich ist, könnte diese Tendenz auf ToM-Defizite der Patienten auf Verhaltensebene hinweisen.

Grundsätzlich sind die Ergebnisse der Studie ein Hinweis dafür, dass Schizophrene eine gewisse Mentalisierungsfähigkeit besitzen. Auch auf dem Hintergrund der Literatur kann somit nicht behauptet werden, dass den Patienten die ToM-Fähigkeit fehlt, sondern dass sie vielmehr ToM-Defizite in gewissen Komponenten aufweisen. Dementsprechend ist trotz der guten ToM-Leistung weiterhin ein Unterschied auf neuronaler Ebene im Vergleich mit Gesunden zu erwarten. Diese Annahme wird durch andere bildgebende Studien zur ToM bei Schizophrenen gestützt, in denen keine Unterschiede der Patienten und Gesunden auf Verhaltensebene gefunden wurden, wohingegen sich trotzdem neuronale Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten (Brüne et al., 2008; Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2011).

5.2 fMRT-Daten

Basierend auf den Ergebnissen anderer bildgebender Studien zur ToM bei Schizophrenen wurde in der vorliegenden Studie angenommen, dass sich das neuronale Aktivierungsmuster der Überzeugungsattribution der Schizophreniepatienten von den Aktivierungen gesunder Probanden entsprechend der Studie von Sommer et al. (2007) unterscheidet. Analog zu den Ergebnissen bisheriger ToM-Studien, in denen bei

Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden Minderaktivierungen v.a. im MPFC auftraten (z.B. Russel et al., 2000; Brunet et al., 2003; Lee et al., 2006; Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008), wurden bei der Patientengruppe zudem weniger Aktivierungen in frontalen Arealen erwartet. Um die neuronalen Regionen, welche spezifisch bei der Überzeugungsattribution aktiviert werden, zu erfassen, wurde die Gehirnaktivität der True-Belief-Bedingung statistisch mit der Aktivität der False-Belief-Bedingung verglichen. Für den Kontrast FB > TB ergab sich bei der vorliegenden Patientengruppe ein signifikanter Aktivierungsunterschied in ausschließlich linkshemisphärischen und frontalen Arealen, darunter im medialen dorsalen PFC (BA 8/32), lateralen dorsalen PFC (BA 9/8), lateralen superioren Frontalkortex (BA 6) und inferioren Frontalkortex (BA 44/45/47). Im deskriptiven Vergleich mit den Studienergebnissen von Sommer et. al (2007) konnte die Untersuchungshypothese damit nur zum Teil bestätigt werden. In der Gegenüberstellung zeigte sich zwar ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen, allerdings fanden sich bei der Patientengruppe entgegen den Erwartungen ausschließlich frontal gelegene Mehraktivierungen für die False-Belief-Bedingung. Wenngleich der Vergleich zwischen den Gruppen deskriptiv und nicht statistisch erfolgt, hat sich bei den Patienten keine „Hypofrontalität“ gezeigt, so dass der zweite Teil der Hypothese nicht bestätigt werden kann.

In den folgenden Kapiteln wird zunächst die Bedeutung der einzelnen Areale diskutiert, welche während dem Mentalisierungsprozess der Schizophrenen aktiviert werden, und mit den bisherigen Studienergebnissen zu ToM bei Schizophrenen verglichen. Anschließend folgt ein detaillierter deskriptiver Vergleich des Aktivierungsmusters der Patientengruppe mit den neuronalen Korrelaten der Überzeugungsattribution Gesunder, wie sie in der Studie von Sommer et. al (2007) beschrieben wurden. Aufgrund der Ähnlichkeit der Paradigmen und der Kontrastierung ist an zweiter Stelle auch ein Vergleich mit anderen Studien von Sommer et al. möglich (Sommer et al., 2010; Rothmayr et al., 2011; Döhnell et al., 2012). Zum Schluss wird der Aspekt des ausschließlich frontalen Aktivierungsmusters sowie die auffällige Lateralisation der aktivierten Areale bei der Patientengruppe diskutiert.

5.2.1 Bedeutung der aktivierten Areale für den Kontrast False-Belief > True-Belief

Im Folgenden werden die einzelnen mehraktivierten Areale während der False-Belief-Bedingung im Vergleich zur True-Belief-Bedingung, d.h. während dem Prozess der Überzeugungsattribution, im Detail diskutiert. Daneben wird erörtert, wie sich die

vorliegenden Ergebnisse in die bisherige Literatur zur ToM und Schizophrenie einordnen lassen.

5.2.1.1 Medialer dorsaler Präfrontalkortex (DMPFC)

Ein Areal, welches bei den vorliegenden Patienten in der False-Belief-Bedingung mehraktiviert wurde als in der True-Belief-Bedingung, war der linke mediale dorsale Präfrontalkortex (BA 8/32) mit den MNI Koordinaten $x = -4$, $y = 20$, $z = 46$ (vgl. Abb. 6).

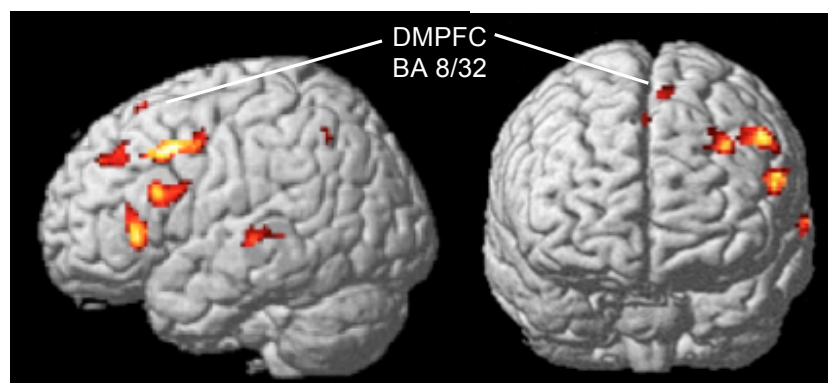


Abbildung 6: Mehraktivierung im linken DMPFC (BA8/32) für den Kontrast FB > TB

Im Allgemeinen wird dem MPFC eine wichtige Rolle bei der Attribution mentaler Zustände zugeschrieben. Die Mehrzahl von bildgebenden Studien, welche die ToM bei Gesunden untersuchten, konnten eine Aktivierung im MPFC replizieren (vergleiche die Übersichtsarbeiten von Frith & Frith, 2003; Brunet-Gouet & Decety, 2006; Carrington & Bailey, 2009; Mar, 2011). Dabei fanden die meisten bildgebenden Studien mit Gesunden Aktivierungen in eher ventralen Arealen des MPFC (VMPFC; BA 9/10; vergleiche die Übersichtsarbeiten von Amodio & Frith, 2006; Van Overwalle & Baetens, 2009). Analog zur vorliegenden Studie berichteten jedoch auch einzelne Studien von Mehraktivitäten in dorsalen Arealen des MPFC während der Bearbeitung von False-Belief- versus True-Belief-Geschichten (BA 8/6/32; Grezes et al., 2004; Völlm et al., 2006; Sommer et al., 2007; Sommer et al., 2010; Rothmayr et al., 2011; Döhnelt et al., 2012). In der Studie von Döhnelt et al. (2012) mit Gesunden, in der das unerwartete Transferparadigma verfeinert wurde, zeigte sich für die False-Belief- versus der True-Belief-Bedingung sogar eine Mehraktivierung in einem sehr ähnlichen Areal (BA 8/32; MNI-Koordinaten $x = -3$, $y = 27$, $z = 52$) wie in der vorliegenden Studie mit Schizophreniepatienten. Die Autoren sahen in der Aktivierung des DMPFC eine wichtige Rolle des Areals für den Decoupling-Mechanismus, welcher für die korrekte Lösung der False-Belief-Aufgaben erforderlich ist. Sommer et al., (2010) wiederum fanden in einer fMRT-Studie mit dem identischen

Paradigma wie in der vorliegenden Untersuchung sowohl bei Erwachsenen als auch schon bei Kindern zwischen 10 und 12 Jahren eine Aktivierung des DMPFC während der False-Belief-Attribution. Auf dem Hintergrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse scheint der DMPFC ebenfalls bei der Patientengruppe eine wichtige Rolle für den Decoupling-Mechanismus zu spielen und kann damit als bedeutende Komponente des ToM-Netzwerkes bei Schizophrenen betrachtet werden.

Die funktionelle Unterscheidung zwischen DMPFC und VMPFC umfasst mehrere Aspekte, welche eine Erklärung für die spezifische Aktivierung der dorsalen Anteile der MPFC in der aktuellen Studie bieten können. Die ventralen präfrontalen Areale werden dabei insbesondere in Zusammenhang mit der affektiven ToM-Komponente beschrieben (Gilbert et al., 2006b; Hynes et al., 2006; Shamay-Tsoory et al., 2007; für eine Übersicht vergleiche Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011), während die dorsalen Areale des MPFC, wie im vorliegenden Fall, durch die kognitive Komponente der ToM beansprucht werden (Amodio & Frith, 2006; Kalbe et al., 2010; für eine Übersicht vergleiche Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). Passend hierzu zeigte sich in verschiedenen Studien eine Konnektivität des VMPFC mit limbischen Arealen, welche für die Verarbeitung von Emotionen von Bedeutung sind, während der DMPFC keine direkten anatomischen Verbindungen mit dem limbischen System besitzt (Bzdok et al., 2013). Des Weiteren wurde innerhalb des MPFC ein Aktivitätsunterschied zwischen Aufgaben mit Eigenbezug und solchen mit Fremdbezug beschrieben (Mitchell et al., 2006; D'Argembeau et al., 2007). In ihrer Metaanalyse schlagen van der Meer et al. (2010) vor, dass der VMPFC spezifisch für die Verarbeitung von Stimuli mit Selbstbezug fungiert, während der DMPFC eine generell wichtige Rolle für reflektive Prozesse spielt, d.h. zusätzlich bei der Verarbeitung von Stimuli mit Fremdbezug aktiviert wird (vgl. auch Van Overwalle, 2009). Bezogen auf die Wichtigkeit des MPFC für den Decoupling-Mechanismus, welcher in den False-Belief-Aufgaben erforderlich ist, argumentiert van Overwalle in seiner Metaanalyse (2011), dass die Lokalisation der Aktivierung im MPFC von dem zugrundeliegenden psychologischen Prozess abhängig ist. Dabei schien der DMPFC stärker aktiviert zu werden, wenn die False-Belief-Aufgaben eher allgemeine Überlegungen (engl. „general reasoning“) erforderten, während die Aktivierung des VMPFC mit False-Belief-Aufgaben assoziiert war, welche eine Verarbeitung von sozialer Information (engl. „social processing“) verlangten. Auch in der vorliegenden Studie handelt es sich um eine kognitive ToM-Aufgabe mit Fremdbezug und fehlender sozialer Komponente, so dass die Aktivierung speziell im dorsalen Anteil des MPFC bei den untersuchten Schizophreniepatienten mit den erwähnten Studien vereinbar ist.

Das aktivierte Areal im DMPFC während der False-Belief-Attribution beinhaltet den dorsalen anterioren cingulären Cortex (BA 32; dACC), welcher in enger Verbindung mit

dem MPFC steht (Amodio & Frith, 2006). Die Beteiligung dieses Areals in der Generierung der ToM wurde ebenfalls in mehreren bildgebenden Studien gezeigt (Fletcher et al., 1995; Vogeley et al., 2001; Sommer et al., 2007) und in Übersichtsarbeiten über die neuronalen Korrelate der ToM betont (Gallagher & Frith, 2003; Carrington & Bailey, 2009; Mar, 2011). Auch in zwei Studien von Sommer et al. (2007, 2010) werden Aktivierungen im dACC (BA 32) beidseits mit ähnlichen MNI-Koordinaten wie in der vorliegenden Studie bei Schizophrenen beschrieben (Sommer et al., 2007: $x = -8$, $y = 16$, $z = 46$; Sommer et al., 2010, Aktivierungen bei Kindern: $x = -2$, $y = 16$; $z = 36$). Wie beim MPFC wird auch beim cingulären Kortex funktionell zwischen einer ventralen und einer dorsalen Subregion unterschieden. Dabei ist der ventrale ACC ebenso wie der VMPFC mit emotionalen Prozessen assoziiert, während der dACC in der Verarbeitung kognitiv anforderungsreicher Informationen beteiligt zu sein scheint (Bush et al., 2000; Amodio & Frith, 2006; Mohanty et al., 2007). So wurde Aktivität im DMPFC und insbesondere im dACC unter anderem mit der Überwachung und Verarbeitung von Entscheidungskonflikten in Zusammenhang gebracht (Botvinick et al., 2001; Ridderinkhof et al., 2004; Carter & van Veen, 2007). Eine Reihe von bildgebenden Studien konnte bei gesunden Probanden während der Präsentation von Aufgaben, welche einen Konflikt zwischen zwei Antwortoptionen hervorrufen sollten, eine stärkere Aktivierung des dACC bei Aufgaben mit höherem Konfliktpotential als bei solchen mit niedrigerem oder fehlendem Konfliktpotential aufzeigen (Botvinick, 2007). Ein Konflikt zwischen zwei Antwortoptionen entsteht dann, wenn die Aufgabe beim Probanden mehr als eine Antwortmöglichkeit hervorruft und diese miteinander konkurrieren. In der False-Belief-Bedingung der vorliegenden Studie kommt es zu einem solchen Konflikt, indem die Patienten zur Lösung der Aufgabe zwischen zwei simultanen und konkurrierenden Repräsentationen wählen müssen. Dabei steht die eigene Repräsentation über die tatsächliche Lokalisation des Objektes und damit der Zustand der Realität der falschen Repräsentation des Protagonisten gegenüber. Diese falsche Repräsentation resultiert aus der Tatsache, dass der Protagonist während dem Objekttransfer nicht anwesend war und somit die reale Lokalisation des Objektes nicht kennt. Dagegen deckt sich bei der True-Belief-Bedingung die Repräsentation des Probanden mit der Repräsentation des Protagonisten, da in dieser Aufgabe beide den Objekttransfer beobachten und folglich kein Konflikt zwischen den Repräsentationen entsteht. Grundsätzlich ist eine Konfliktmonitorisierung und -verarbeitung somit nur in der False-Belief-Bedingung notwendig, was die Mehraktivierung des dACC bei den schizophrenen Patienten während diesem Aufgabentypus erklären könnte. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Verarbeitung von Konflikten eine basale Funktion für den Decoupling-Mechanismus darstellt. In diesem Zusammenhang könnte die Aktivierung im dACC ebenfalls ein

Hinweis dafür sein, dass die Lösung der entsprechenden Aufgaben für die schizophrenen Patienten eines gewissen mentalen Aufwandes bedurfte. Dieses Argument basiert auf einer Vermutung von Botvinick et al. (2004), welche in der Aktivität im ACC eine mögliche Widerspiegelung des mentalen Aufwandes sahen, der für kognitive Prozesse wie für die Konfliktüberwachung notwendig ist. Botvinick et al. (2001) argumentieren in einem anderen Artikel, dass die Auslösung eines Antwort-Konfliktes somit als bezeichnendes Merkmal für den Schwierigkeitsgrad der Aufgaben betrachtet werden kann. Diese Theorie konnte von einigen Studien gestützt werden, in denen sich eine stärkere ACC-Aktivierung während den als schwierig eingestuften Aufgaben zeigte (Paus et al., 1998; Mulert et al., 2005; Mulert et al., 2008). Bezogen auf die vorliegende Studie ist es somit denkbar, dass trotz relativ guter Ergebnisse auf Verhaltensebene, die Lösung der First-Order-False-Belief-Aufgaben für die Patienten mit einer gewissen Schwierigkeit verbunden war.

Eng verbunden mit der Überwachung von Entscheidungs- und Handlungskonflikten steht die Handlungsüberwachung, welche sich ebenfalls in der vorliegenden Aktivierung des DMPFC widerspiegeln könnte. Die Handlungsüberwachung gehört zu den Exekutivfunktionen und gilt der Optimierung des Handlungserfolges (Ullsperger & von Cramon, 2006). Amodio und Frith (2006) postulieren, dass das Areal des DMPFC in der Repräsentation und kontinuierlichen Aktualisierung möglicher zukünftiger Handlungen involviert ist, um das Verhalten zu regulieren und vorherzusagen. In der False-Belief-Bedingung der vorliegenden Studie ist eine aufmerksame Überwachung der Handlung bzw. des Objekttransfers in Abwesenheit des Protagonisten sehr wichtig, da dementsprechend eine Entkopplung zwischen der Realität im Sinne des tatsächlichen Ortes des Objektes und der falschen Repräsentation des Protagonisten stattfinden muss, um die Aufgabe richtig zu lösen. Somit könnte die vorliegende Aktivierung im DMPFC in der False-Belief-Bedingung zumindest teilweise auf den Prozess der Handlungskontrolle als Grundlage für den Decoupling-Mechanismus zurückgeführt werden. In engem Zusammenhang mit der Handlungsüberwachung ist die Lenkung der Aufmerksamkeit auf relevante Stimuli, sprich in der False-Belief-Bedingung auf die Abwesenheit des Protagonisten während dem Objekttransfer und damit dessen falsche Überzeugung über die Lokalisation des Objektes. Auch in dieser Aufmerksamkeitslenkung sehen einige Autoren eine wichtige Rolle des dACC (Weissman et al., 2005; Orr & Weissman, 2009), was ebenfalls die Mehraktivierung dieses Areals während der False-Belief-Bedingung in der vorliegenden Untersuchung erklären könnte.

Daneben könnte die Aktivierung im DMPFC und insbesondere des dACC während der False-Belief-Bedingung auf die inhibitorische Anforderung der vorliegenden Aufgabe hindeuten. Der Prozess der inhibitorischen Kontrolle gehört zu den Exekutivfunktionen und beinhaltet die Fähigkeit, eine automatisierte jedoch inadäquate Handlung bzw.

Perspektive zu unterdrücken. Einige Studien haben eher dorsal gelegene Areale des MPFC (BA 6/8) inklusive dem dACC (BA 32) mit der Inhibition einer motorischen Antwort (Liddle et al., 2001; Menon et al., 2001; Rubia et al., 2001; Blasi et al., 2006) bzw. der Eigenperspektive (van der Meer et al., 2011) in Zusammenhang gebracht. Die Bedeutung des DMPFC für die inhibitorische Antwortunterdrückung wird ebenfalls durch zwei Läsionsstudien gestützt, in welchen Patienten mit Läsionen im DMPFC die größten Schwierigkeiten bei der Inhibition einer Antwort zeigten (Stuss et al., 2001; Floden & Stuss, 2006). Laut Leslie et al. (2005) haben Probanden bei der Bearbeitung von False-Belief-Aufgaben stets die Tendenz den eigenen mentalen Zustand bzw. den Zustand der Realität („default true-belief attribution“) als Modell für die mentalen Zustände anderer Personen anzunehmen und mit diesem zu antworten. Zur richtigen Lösung der Aufgaben ist jedoch eine Unterdrückung der Realität bzw. der eigenen Repräsentation über den tatsächlichen Ort des Objektes erforderlich. Diese stärkere, jedoch im Falle der False-Belief-Aufgabe inadäquate Reaktion muss zunächst supprimiert werden, bevor eine richtige Beantwortung der Aufgabe auf der Basis der falschen Repräsentation des Protagonisten möglich ist.

Schließlich scheint der DMPFC und der dACC in der Verarbeitung von stimulus-unabhängigen Reizen involviert zu sein, welche von Geschehnissen in der Umgebung entkoppelt sind. So fanden Gilbert et al. (2006a) eine erhöhte Aktivierung im bilateralen DMPFC mit ähnlichen MNI-Koordinaten ($x = -8$, $y = 14$, $z = 46$) wie in der vorliegenden Studie bei der Bearbeitung einer Aufgabe mit stimulus-unabhängigen Reizen versus einer stimulus-orientierten Aufgaben-Bedingung. Bezogen auf die False-Belief-Aufgaben der vorliegenden Studie muss zur korrekten Lösung eine interne Repräsentation der falschen Überzeugung des Protagonisten über den Ort des Objektes ausgebildet werden, welche unabhängig von dem tatsächlichen Ort des Objektes ist. Mit anderen Worten ist eine Repräsentation des mentalen Zustandes des Protagonisten unabhängig von den physikalischen Geschehnissen in der Bildergeschichte erforderlich. Demgegenüber ist zur korrekten Bearbeitung der True-Belief-Aufgabe ein Abgleich der mentalen Repräsentation des Protagonisten mit der Realität ausreichend, so dass in dieser Bedingung keine stimulus-unabhängige Reiz-verarbeitung stattfindet. Der Prozess der stimulus-unabhängigen Reizverarbeitung könnte somit entsprechend den Studienergebnissen von Gilbert et al. (2006a) mit der vorliegenden Mehraktivierung im DMPFC während der False-Belief-Bedingung assoziiert sein.

Zusammenfassend weist der DMPFC inklusive dem dACC eine Reihe von Funktionen auf, die für die ToM im Allgemeinen und speziell bei Schizophrenen wichtig erscheinen. Eine zentrale Bedeutung spielt dabei die Überwachung und Monitorisierung von Entscheidungs- und Handlungskonflikten (Botvinick et al., 2001; Ridderinkhof et al., 2004;

Carter & van Veen, 2007) als Grundlage für den Decoupling-Mechanismus. Zudem könnte die Aktivierung des DMPFC in der vorliegenden Untersuchung mit der Handlungsüberwachung während den False-Belief-Geschichten (Amodio & Frith, 2006), mit der Aufmerksamkeitslenkung auf relevante Stimuli (Weissman et al., 2005; Orr & Weissman, 2009), der inhibitorischen Anforderung der False-Belief-Aufgabe (van der Meer et al., 2011) und schließlich mit der stimulus-unabhängigen Verarbeitung des mentalen Zustandes des Protagonisten der ToM-Geschichte unabhängig von der Realität (Gilbert et al., 2006a) in Zusammenhang stehen.

5.2.1.2 Lateraler dorsaler Präfrontalkortex (DLPFC)

Ein weiteres Areal, welches eine Mehraktivierung während der False-Belief-Bedingung versus der True-Belief-Bedingung zeigte, ist der linke laterale dorsale Präfrontalkortex (BA 9/8) mit den MNI-Koordinaten $x = -52$, $y = 6$, $z = 38$ (vgl. Abb.7). Der DLPFC wird in den letzten Jahren seit der zunehmenden Differenzierung zwischen neuronalen Korrelaten der affektiven und der kognitiven ToM insbesondere mit der kognitiven Komponente der ToM in Zusammenhang gebracht. So konnten einige Studien mit kognitiven ToM-Paradigmen bei Gesunden eine Aktivierung vornehmlich im rechten DLPFC finden (Kobayashi et al., 2007; Sommer et al., 2007; Kalbe et al., 2010). In der Studie von Döhnelt et al. (2012), in dem ein sehr ähnliches ToM-Paradigma wie in der vorliegenden Studie verwendet wurde, wurde jedoch für den Kontrast FB > TB eine Aktivierung ebenfalls im linken DLPFC mit ähnlichen MNI-Koordinaten wie in der aktuellen Untersuchung ($x = -49$, $y = 11$, $z = 43$) beschrieben (Döhnelt et al., 2012).

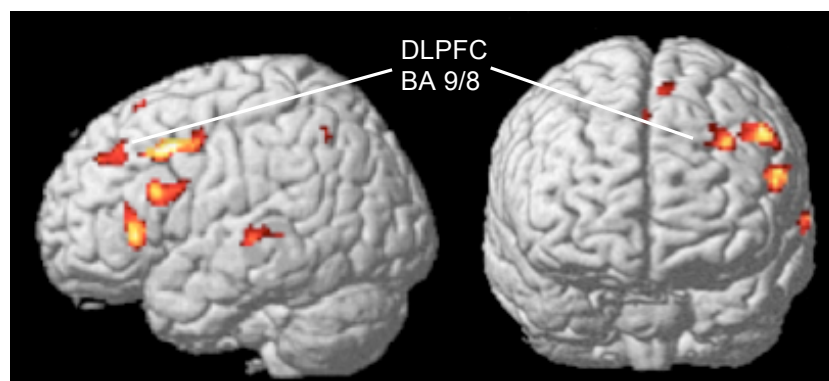


Abbildung 7: Mehraktivierung im linken DLPFC (BA 9/8) für den Kontrast FB > TB

Die Aktivierung des DLPFC im Zusammenhang mit der ToM lässt sich durch eine Reihe von Funktionen dieses Areals erklären. Zum einen werden den lateralen Regionen des PFC und darunter dem DLPFC eine wichtige Rolle für das Arbeitsgedächtnis zugeschrieben (Owen, 1997; Logie & D'Esposito, 2007; Barbey et al., 2013). Dabei

weisen jedoch Rottschy et al. (2012) in ihrer Metaanalyse über 189 bildgebende Studien zu den neuronalen Korrelaten des Arbeitsgedächtnisses darauf hin, dass der Begriff des „DLPFC“ in der bisherigen Literatur sehr allgemein verwendet wurde und somit einen großen Bereich an Hirnarealen ventral des prämotorischen Kortex und des Broca-Areals beinhaltet. Nichtsdestotrotz konnten sie aufzeigen, dass Aktivierungen in den dorsal gelegenen Anteilen des lateralen PFC im Gegensatz zu den ventralen Anteilen eine stärkere Korrelation mit dem Ausmaß der Anforderung an das Arbeitsgedächtnis zeigte. Das Arbeitsgedächtnis dient der temporären Speicherung und Manipulation von Information, um diese für die Handlungssteuerung einzusetzen (Ullsperger & von Cramon, 2006). In der vorliegenden Studie erfordert die False-Belief-Aufgabe eine höhere Anforderung an das Arbeitsgedächtnis als die True-Belief-Aufgabe, da sich der Patient neben der realen Lokalisation des Gegenstandes auch die falsche Überzeugung des Protagonisten der ToM-Geschichte merken muss. Dabei scheint der DLPFC an dem Bereithalten relevanter Information beteiligt zu sein, die für das richtige Lösen der Aufgabe notwendig ist. Bezogen auf die False-Belief-Aufgabe bedeutet dies das Wissen darüber, dass der Protagonist während dem Objekttransfer nicht anwesend war und somit eine falsche Überzeugung besitzt. Demgegenüber ist die Beantwortung der True-Belief-Aufgabe allein auf der Basis der Realität möglich und erfordert somit weniger Gedächtnisfunktion. In diesem Sinne ist es denkbar, dass sich die Mehraktivierung im DLPFC während der False-Belief-Bedingung bei den schizophrenen Patienten aus dem Unterschied der Gedächtnisleistung zwischen den Bedingungen mitbegründen lässt.

Des Weiteren wird dem DLPFC eine bedeutende Rolle für die inhibitorische Kontrolle zugeschrieben. Obwohl sich in den meisten Untersuchungen zur Inhibitionsleistung rechtslateralisierte Aktivierungen im DLPFC fanden (Kelly et al., 2004; Buchsbaum et al., 2005; Wager et al., 2005; Garavan et al., 2006), konnten jedoch auch einige Studien bilaterale bzw. linksseitige Aktivierungen beschreiben (Liddle et al., 2001; Menon et al., 2001; Rubia et al., 2001). Somit könnte die vorliegende Aktivierung im linken DLPFC, ähnlich wie die Aktivierung im dACC/DMPFC, auf die inhibitorische Anforderung der False-Belief-Aufgabe hindeuten. Diese beruht auf der Notwendigkeit der Suppression des eigenen Wissens über die reale Lokalisation des Objektes, um eine korrekte Lösung der Aufgabe auf der Basis der falschen Überzeugung des Protagonisten zu ermöglichen.

Die Bedeutung des DLPFC für die ToM kann darüberhinaus auf der Basis einer Erklärungstheorie zusammengefasst werden, welches dem Areal eine tragende Rolle für die kognitive Kontrolle zuschreibt (Botvinick et al., 2001; Ridderinkhof et al., 2004; Carter & van Veen, 2007). Die kognitive Kontrolle ermöglicht ein flexibles Anpassen des Verhaltens und der Überlegungen an die aktuellen Ziele, indem relevante Informationen aus dem Kontext selektiert und in das Verhalten integriert werden (Blasi et al., 2006). Der

DLPFC besitzt eine enge neuronale Verbindung zum dACC (Paus et al., 2001), welcher, wie im vorherigen Kapitel beschrieben, eine wesentliche Rolle für die Konfliktüberwachung und -verarbeitung zu haben scheint (Botvinick et al., 2001; Ridderinkhof et al., 2004; Carter & van Veen, 2007). Basierend auf der „Konfliktmonitorisierungs-Theorie“ (Mansouri et al., 2009) dient diese Konfliktüberwachung im ACC als Feedback-Signal für die Modulation kognitiver Kontrollmechanismen in lateralisierten Hirnarealen, insbesondere dem DLPFC. Durch die Signalisierung eines Bedarfs an verstärkten Kontrollmechanismen wird die kognitive Kontrolle angepasst mit dem Ziel, den Konflikt aufzulösen und die konsekutive Performance zu verbessern, falls ein erneuter Konflikt auftreten sollte (Botvinick et al., 2001; Carter & van Veen, 2007; Mansouri et al., 2009). So zeigte sich in der Studie von Kerns et al. (2004) eine stärkere ACC-Aktivität bei Aufgaben mit verstärkten Konfliktreizen, welche wiederum mit einer konsekutiven Anpassung des Verhaltens bei den folgenden Aufgaben und einer erhöhten DLPFC-Aktivität assoziiert war. Auch andere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung im DLPFC und dem Ausmaß der kognitiven Kontrolle beschreiben (MacDonald et al., 2000; Blasi et al., 2006). Wie im vorherigen Kapitel diskutiert, kommt es in der False-Belief-Bedingung zu einem Konflikt zwischen der realen Lokalisation des Objektes und der konkurrierenden, falschen Repräsentation des Protagonisten. Die Erhöhung der kognitiven Kontrolle zur Auflösung dieses Konfliktes kann sich einerseits in einer Verstärkung der aufgabenrelevanten mentalen Prozesse äußern, wie Verbesserung der selektiven Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses (Mansouri et al., 2009). In diesem Sinne haben mehrere Studien den DLPFC, oft in Verbindung mit dem dACC, mit der Lenkung der Aufmerksamkeit auf zielrelevante Stimulusaspekte in Zusammenhang gebracht (Banich et al., 2000; Kondo et al., 2004; Weissman et al., 2005). Andererseits kann die Anpassung der kognitiven Kontrollmechanismen auch in Form der Inhibition von bestehenden ungewollten neuronalen Verbindungen erfolgen, so dass aufgabenirrelevante Informationen und Verhaltensweisen supprimiert werden (Mansouri et al., 2009). Bezogen auf die aktuelle Studie könnte die Aktivierung des DLPFC somit den Versuch der Patienten widerspiegeln, durch eine Erhöhung der kognitiven Kontrolle den erwähnten Konflikt zwischen den Repräsentationen zu lösen, indem einerseits die selektive Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis geschärft und andererseits die eigene Repräsentation bzw. die reale Lokalisation des Objektes inhibiert wird.

Die Funktion der kognitiven Kontrolle unterstreicht die Bedeutung des DLPFC für die Top-Down-Modulation bei der Verarbeitung von kognitiven Reizen. Hierbei werden kortikale Regionen durch Neurone des Präfrontalkortex dahingehend moduliert, dass aufgabenrelevante Reize bevorzugt verarbeitet werden, so dass ein Ziel erfolgreich

erreicht bzw. eine Aufgabe erfolgreich gelöst werden kann (Miller & Cohen, 2001; Corbetta & Shulman, 2002). Die False-Belief-Aufgabe der vorliegenden Studie erfordert neben der Mentalisierungsfähigkeit auch allgemeine kognitive Prozesse, wie selektive Aufmerksamkeitslenkung auf die Anzahl der Personen im Raum und die Lokalisation des Objektes nach dem Transfer sowie Merkfähigkeit bezogen auf die reale Lokalisation des Objektes und die mentale Repräsentation des Protagonisten. Aufgrund dieser größeren Komplexität im Vergleich zu den True-Belief-Aufgaben ist eine Top-Down-Modulation von tragender Bedeutung, so dass sich die Mehraktivierung des DLPFC während der False-Belief-Bedingung hierin begründen lässt.

5.2.1.3 *Lateraler superiorer Frontalkortex*

Der Kontrast FB > TB zeigte eine Mehraktivierung in einem weiteren lateralen Frontalgebiet, dem linken lateralen superioren Frontalkortex (BA 6) mit den MNI-Koordination $x = -28$, $y = 4$, $z = 46$ (vgl. Abb. 8). Auch die Metaanalyse von Mar (2011) zu den neuronalen Korrelaten der ToM bei Gesunden fand ein ähnliches Aktivitätscluster im linken superioren Frontalgyrus (BA 6; MNI-Koordinaten $x = -28$, $y = 2$; $z = 60$) für die Analyse der ToM-Aufgaben ohne narrative Komponente. Nah angrenzend an das Areal des lateralen superioren Frontalkortex befindet sich der mittlere Frontalgyrus (BA 6), welcher in vorherigen Studien mit der Überzeugungsattribution in Zusammenhang gebracht wurde, wenngleich die Aktivierungen vornehmlich rechtslateralisiert waren

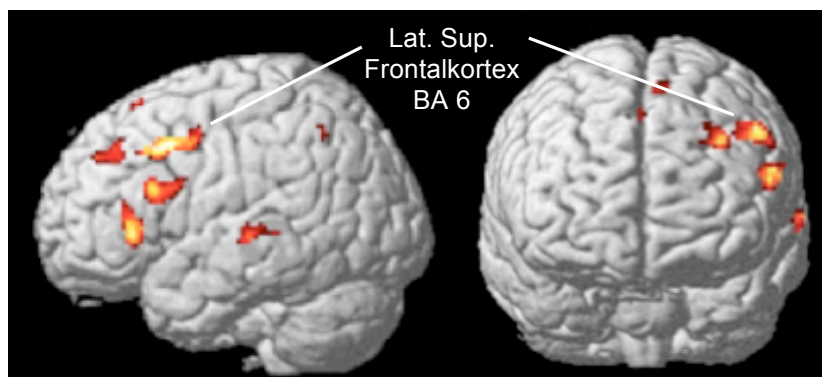


Abbildung 8: Mehraktivierung im linken lateralen superioren Frontalkortex (BA 6) für den Kontrast TB > TB

(Sommer et al., 2007; Rothmayr et al., 2011). Die Bedeutung des mittleren Frontalgyrus sowie der lateralen Anteile des superioren Frontalgyrus (BA 6) scheint vor allem im Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis zu stehen. So konnten mehrere bildgebende Studien in diesen Arealen erhöhte Aktivierungen während Aufgaben mit besonderen Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis finden (Cabeza & Nyberg, 2000; Postle et al.,

2000; Wager & Smith, 2003; D'Esposito, 2007). Hinweise für die Rolle insbesondere des superioren Frontalgyrus für das Arbeitsgedächtnis bietet auch die Läsionsstudie von du Boisgueheneuc et al. (2006). Die Arbeitsgruppe verglich erstmals acht Patienten mit unilateralen, linksseitigen Schädigungen des superioren Frontalgyrus mit 11 gesunden Kontrollprobanden sowie zwei weiteren Patientengruppen mit Läsionen in anderen Hirnregionen. Sie fanden, dass Patienten mit einer linksseitigen Schädigung des superioren Frontalgyrus im Vergleich zu allen anderen Gruppen Defizite im Arbeitsgedächtnis aufwiesen, welche außerdem mit zunehmender Komplexität der Aufgabe zunahmen. Dieser Effekt zeigte sich am stärksten bei der räumlichen Komponente des Arbeitsgedächtnisses. Die Autoren schlossen daraus, dass der linke superiore Frontalgyrus an der höheren Prozessierung von räumlich-orientierter Information beteiligt ist. Wie bereits in den vorherigen Kapiteln erwähnt, erfordert die False-Belief-Aufgabe in der aktuellen Untersuchung eine Arbeitsgedächtnisleistung. Zur richtigen Lösung der Aufgabe muss der Patient sowohl die falsche Repräsentation des Protagonisten der ToM-Geschichte als auch die reale Lokalisation des Objektes in Erinnerung behalten. Bei der Beobachtung des Objekttransfers ist somit eine räumliche Verarbeitung und Speicherung der gesehenen Information notwendig. Auf dem Hintergrund der erwähnten Literatur könnte die Mehraktivierung im BA 6 bei der False-Belief-Bedingung somit durch die verstärkte Anforderung an das (räumlich-visuelle) Arbeitsgedächtnis begründet werden.

5.2.1.4 Inferiorer Frontalkortex (IFC)

Schließlich fanden sich während der False-Belief-Bedingung im Vergleich zur True-Belief-Bedingung Mehraktivierungen in zwei Clustern des linken inferioren Frontalkortex (BA 45/44 und BA 45/47) mit den MNI-Koordinaten $x = -54$, $y = 20$, $z = 20$ bzw. $x = -40$, $y = 28$, $z = 6$ (vgl. Abb. 9). Eine Aktivierung im IFC konnte in mehreren bildgebenden Studien zur

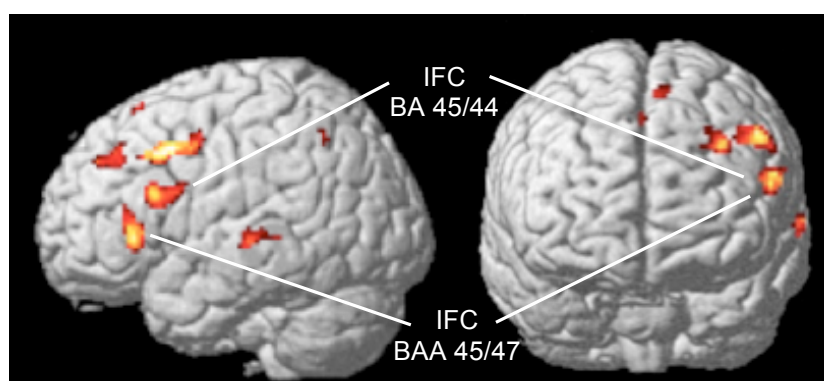


Abbildung 9: Mehraktivierung im IFC (BA 45/44, BA 45/47) für den Kontrast FB > TB

ToM gefunden werden (Carrington and Bailey, 2009; Mar, 2011). Dabei beschrieben viele Studien einen bilateralen oder aber linkslateralisierten Signalanstieg während dem Mentalisierungsprozess (Grezes et al., 2004; Mitchell et al., 2005; Döhl et al., 2012; Mar, 2011).

Die gefundene Aktivität im IFC während der False-Belief-Bedingung kann durch einige basale Funktionen des Areals begründet werden. Zunächst wurde der IFC in zahlreichen Studien mit der motorischen Antwortinhibition in Zusammenhang gebracht. Während in der Literatur vornehmlich rechtslateralisierte Aktivierungen beschrieben sind (Aron et al., 2004; Buchsbaum et al., 2005; Chikazoe et al., 2007; Rothmayr et al., 2011), konnte die Läsionsstudie von Swick et al (2008) jedoch auch eine Bedeutung des linken IFG für die motorische Antwortinhibition aufzeigen. Daneben scheint der IFG mit der kognitiven Inhibition der Eigenperspektive assoziiert zu sein. Zum Beispiel fanden van der Meer et al. (2011) eine stärkere Aktivierung im bilateralen IFG bei False-Belief-Aufgaben, welche ein höheres Maß an Inhibition der Eigenperspektive erforderten. Gleichzeitig konnte keine Aktivierung des IFG in Bezug auf die allgemeine Mentalisierungsfähigkeit gefunden werden. Die Autoren folgerten daraus, dass für die ToM und die Eigenperspektiven-Inhibition verschiedene neuronale Netzwerke bestehen und postulierten, dass insbesondere die erschwerte Inhibition der eigenen Perspektive den ToM-Defiziten bei unterschiedlichen Patientengruppen, u.a. bei Schizophrenen, zugrunde liegt. Auch Samson et al. (2005) fanden in ihrer Läsionsstudie eine besondere Rolle des IFG für die Eigenperspektiven-Inhibition und wiesen auf einen funktionell unterschiedlichen neuronalen Prozess im Vergleich zur ToM hin. In diesem Zusammenhang schlugen sie eine Aufteilung der ToM in zwei Komponenten vor: die Eigenperspektiven-Inhibition, welche eine wichtige Bedingung für die Perspektivenübernahme einer anderen Person darstellt, und die eigentlichen Mentalisierungsfähigkeit. Auf dem Hintergrund der Literatur könnte auch die vorliegende Aktivierung des linken IFC ein Hinweis auf die inhibitorische Anforderung der False-Belief-Bedingung im Sinne der Notwendigkeit der Inhibition der eigenen Perspektive sein. Die False-Belief-Aufgaben erfordern ein höheres Maß an Eigenperspektiven-Inhibition als die True-Belief-Aufgaben, da hier die eigene und realitätskonforme Perspektive über die Lokalisation des Objektes gegenüber der falschen Perspektive des Protagonisten unterdrückt werden muss, um die Aufgabe korrekt zu lösen. Möglicherweise weist dabei insbesondere die Aktivität auf der linken Hemisphärenseite auf die kognitive Inhibitionsleistung der vorliegenden False-Belief-Aufgabe hin. So fand sich in einer Studie von Bernal und Altman (2009) eine vornehmlich linkslateralisierte Aktivierung verschiedener Areale, unter anderem des IFG, bei Aufgaben mit kognitiver Inhibitionsanforderung, während Aufgaben mit Bedarf an motorischer Inhibitionsleistung rechtslateralisierte Areale aktivierten.

Des Weiteren könnte die Aktivierung des linksseitigen BA 44/45 in der vorliegenden Untersuchung eine Mitbeteiligung des Broca-Areals, welches in dieser Region zu finden ist, bedeuten. Klassischerweise wird das Broca-Areal mit dem motorischen Sprachzentrum assoziiert, welches für die Sprachproduktion von Bedeutung ist. Dabei ist diese Funktion nur in der dominanten Hemisphäre lokalisiert, d.h. bei Rechtshändern, wie in der aktuellen Studie, auf der linken Hemisphärenseite (Knecht et al., 2000; Trepel, 2004). Daneben wurde der linke IFG inklusive dem Broca-Areal auch mit dem inneren Sprechen in Zusammenhang gebracht (McGuire et al., 1996; Grezes & Decety, 2001; Geva et al., 2011). Das innerliche Vorhersagen dient der Aufmerksamkeitslenkung und verbessert die Speicherung im Arbeitsgedächtnis (Baddeley, 1986). Auch scheint das innere Sprechen eine Bedeutung für die Steuerung des eigenen Verhaltens durch Selbstinstruktion zu haben (Luria, 1961; Vygotsky, 1986) und könnte somit im weitesten Sinne zur exekutiven Kontrolle beitragen. In der vorliegenden Studie ist die Lösung der False-Belief-Aufgaben schwieriger als die der True-Belief-Aufgaben und erfordert neben der Mentalisierungsfähigkeit auch kognitive Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivkontrolle. Es ist möglich, dass sich die schizophrenen Patienten während der Lösung der Aufgaben die Geschehnisse innerlich vorsagten, um somit eine Verbesserung der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses zu erzielen und den Abruf der relevanten Information bei der Entscheidung im letzten Bild zu erleichtern. Dabei ist insbesondere das dritte Bild der Bildergeschichte von tragender Bedeutung, da sich hier entscheidet, ob der Protagonist während dem Objekttransfer anwesend ist oder nicht und somit eine richtige oder falsche Überzeugung über die Objektlokalisierung besitzt (vgl. Abb. 2). Konkret könnte dies einen folgenden beispielhaften internen Monolog bedeuten: „Junge legt den Teddybär in den Eimer. Mädchen ist nicht dabei und glaubt somit, dass der Teddybär sich in der Tasche befindet....“.

Das Broca-Areal ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht nur für die Sprache von Bedeutung, sondern gemeinsam mit anderen Arealen des IFG ebenfalls für andere Prozesse wichtig. So wurde der IFG inklusive dem Broca-Areal in der Metaanalyse von Rottschy et al. (2012) als eines der Kerngebiete des Arbeitsgedächtnisses bezeichnet. Wie bereits in den Kapiteln zum DLPFC und zum lateralen superioren Frontalkortex erwähnt, erfordert die False-Belief-Aufgabe ein höheres Maß an Arbeitsgedächtnisleistung, so dass auch die vorliegende Mehraktivierung des IFC während der False-Belief-Bedingung mit der erhöhten Anforderung an das Arbeitsgedächtnis erklärt werden könnte. Die Beteiligung des IFG an Prozessen des Arbeitsgedächtnisses könnte eng mit der internen Verbalisation assoziiert sein, indem durch innere Wiederholung der relevanten Information die Speicherung und Bereithaltung erleichtert wird.

Daneben ist nach derzeitigem Kenntnisstand insbesondere der kaudale Anteil des IFG (BA 44, Pars opercularis) neben angrenzenden Arealen des prämotorischen Kortex sowie rostralen Anteilen des inferioren Parietalkortex Teil des sogenannten Spiegelneuronensystems (Rizzolatti et al., 2001; Rizzolatti & Craighero, 2004; Van Overwalle & Baetens, 2009). Das ursprünglich im ventralen prämotorischen Kortex von Affen gefundene Neuronensystem reagiert sowohl bei der Ausführung einer Bewegung als auch während der Beobachtung einer ähnlichen Bewegung (di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996). Mehrere bildgebende Studien konnten ebenfalls beim Menschen die Bedeutung der entsprechenden Areale, und insbesondere des Broca-Areals, für die Bewegungserkennung und -imitation aufzeigen (Iacoboni et al., 1999; Grezes et al., 2003; Buccino et al., 2004; Caspers et al., 2010). Das Spiegelneuronensystem dient dabei nicht nur dem Verständnis der Handlungen anderer, sondern hilft auch in deren Interpretation (Fadiga et al., 2006) und dem Verständnis der Handlungsintentionen (Umiltà et al., 2001; Fogassi et al., 2005; Iacoboni et al., 2005). In diesem Zusammenhang vertritt eine Anzahl von Autoren die Auffassung, dass das Spiegelneuronensystem die Mentalisierungsfähigkeit bzw. ToM in ihrer Funktion unterstützt (Gallese & Goldman, 1998; Ohnishi et al., 2004; Agnew et al., 2007). Dabei wird es häufig zur Untermauerung der Simulationstheorie der ToM verwendet, welche in der Simulation bzw. dem Sich-Hineinversetzen in einen anderen Menschen die Basis der Mentalisierungsfähigkeit sieht (Gallese et al., 1996; Gallese & Goldman, 1998; vgl. auch Kap. 2.1.5). In der Entwicklung geht die Fähigkeit zur Imitation der Fähigkeit zur Mentalisation voraus (vgl. Kap. 2.1.3), so dass die Simulation als Voraussetzung für die ToM gesehen werden kann. In Bezug auf die vorliegende Studie ist es möglich, dass die Mehraktivierung des IFG während der False-Belief-Bedingung auf die Anwendung der basalen Funktion der Simulation als Strategie zur Unterstützung des Mentalisierungsvorganges bei Schizophrenen hinweist.

Zusammenfassend kann eine Reihe von Funktionen mit dem IFC in Zusammenhang gebracht werden, welche für den Mentalisierungsvorgang der schizophrenen Patienten von Bedeutung sein könnten. Zum einen lässt sich dem IFG eine besondere Rolle bei der Inhibition der Eigenperspektive zuschreiben, welche bei der Lösung von False-Belief-Aufgaben wichtig zu sein scheint (Vogeley et al., 2001; Samson et al., 2005; van der Meer et al., 2011). Zum anderen spielt der IFG eine bedeutende Rolle für das Arbeitsgedächtnis (Rottschy et al., 2012). Daneben könnte die Mehraktivität des Broca-Areals während der False-Belief-Bedingung auf die Verwendung von Strategien zur Unterstützung des Mentalisierungsvorganges hinweisen. Hierzu zählen die interne Verbalisation zur Aufmerksamkeitslenkung und Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses (Baddeley, 1986; Grezes & Decety, 2001; Geva et al., 2011) oder aber, basierend auf der Zugehörigkeit

zum Spiegelneuronensystem, die Simulation als Basis der Mentalisierungsfähigkeit (Gallese & Goldman, 1998; Ohnishi et al., 2004; Agnew et al., 2007).

5.2.1.5 Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit bisherigen Studien zu ToM und Schizophrenie

Der Vergleich der in der aktuellen Studie mehraktivierten Areale für den Kontrast FB > TB mit den Ergebnissen der bisherigen Literatur zu ToM und Schizophrenie ist aus mehreren Gründen erschwert. Einerseits liegt dies an den methodischen Aspekten der Studien, welche Unterschiede in der Art der Bildgebung (fMRT, PET, MEG), der Kontrastierung sowie den verwendeten ToM-Paradigmen bzw. den eigentlich untersuchten ToM-Teilkomponenten aufweisen. Dabei wurde bislang nur eine Studie mit Schizophrenen beschrieben, welche ausdrücklich die ToM-Komponente der Überzeugungsattribution untersuchte (Lee et al., 2011). Angelehnt an das Paradigma von Saxe und Kanwisher (2003) verwendete diese Studie jedoch keine Bildergeschichten, sondern ein schriftliches False-Belief-Paradigma, welches gelesen werden musste. Durch die Einführung einer verbalen Komponente ist die Vergleichbarkeit somit nur bedingt möglich, da allein die Beteiligung der Sprache mögliche Aktivitätsunterschiede zu der vorliegenden Studie mit einem nonverbalen Paradigma verursacht. Andererseits ist die Gruppierung der Patienten in vielen Studien nicht eindeutig, da die Einschlusskriterien häufig auf die Diagnose einer Schizophrenie nach den DSM-IV Diagnosekriterien beschränkt wurden, unabhängig von der vorrangigen klinischen Ausprägung (z.B. paranoid, desorganisiert, undifferenziert etc.) der Patienten (Russel et al., 2000; Brunet et al., 2003; Andreasen et al., 2008; Benedetti et al., 2009; Lee et al., 2011; Vistoli et al., 2011; Das et al., 2012). Somit kann häufig nicht von einer homogenen Patientengruppe ausgegangen werden. Schließlich wurden in den anderen Studien stets statistische Kontraste der Aktivierungen der Patienten zu Gesunden gerechnet, was in der vorliegenden Studie fehlt. Nicht alle Studien haben die einzelnen aktivierten Areale bei der Patientengruppe während dem Mentalisierungsprozess beschrieben. Einige solcher Studien konnten jedoch ebenfalls Aktivierungen in frontalen Arealen wie im rechten (Brunet et al., 2003) bzw. bilateralen (Brüne et al., 2008) mittleren Frontalgyrus, im linken dorsolateralen mittleren Frontalgyrus (Brüne et al., 2008), im rechten superioren Frontalgyrus (Benedetti et al., 2009) und im rechten IFG (Das et al., 2012) aufzeigen. In den meisten Studien werden Aktivierungen in frontalen Areale im Kontrast zu Gesunden beschrieben, wobei sowohl Minder- als auch Mehraktivierungen genannt werden, darunter im MPFC (Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008; Walter et al., 2009; Lee et al., 2011), im DLPFC (Andreasen et al., 2008) und im ACC (Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie

wurden daneben auch Aktivierungen in anderen Arealen gefunden, wie im STG und in der TPJ (Brunet et al., 2003; Brüne et al., 2008; Walter et al., 2009; Benedetti et al., 2009; Lee et al., 2011; Brüne et al., 2011; Vistoli et al., 2011; Das et al., 2012), in anderen temporalen und/oder okzipitalen Regionen (Brunet et al., 2003; Walter et al., 2009; Das et al., 2012), im Precuneus (Brüne et al., 2008; Brüne et al., 2011), im Cerebellum (Brunet et al., 2003; Andreasen et al., 2008; Walter et al., 2009; Das et al., 2012), im Thalamus (Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008) und in limbischen Strukturen wie Insula (Russel et al., 2000; Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008) oder Hippocampus (Brunet et al., 2003). Insgesamt wird durch den vorsichtigen Vergleich der aktuellen Ergebnisse auf dem Hintergrund der bestehenden Literatur deutlich, dass sowohl in den Arealen als auch in der Lateralisation der aktivierten Hirnregionen erhebliche Inkonsistenzen bestehen, welche in den oben erwähnten methodischen Aspekten zu begründen sind. Die Stärke der vorliegenden Studie besteht einerseits in der klaren Beleuchtung einer einzelnen ToM-Komponente, nämlich der Überzeugungsattribution anhand des klassischen False-Belief-Paradigmas mittels Bildergeschichten (Baron-Cohen et al., 1985). Andererseits war es Ziel, eine möglichst homogene Patientengruppe zu untersuchen, in dem nur Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie nach ICD-10 eingeschlossen wurden.

5.2.2 Deskriptiver Gruppenvergleich

Bei der deskriptiven Gegenüberstellung der aktivierten Areale während der Überzeugungsattribution zeigt sich wie erwartet ein deutlicher Unterschied im Aktivierungsmuster zwischen den schizophrenen Patienten und der gesunden Probandengruppe entsprechend der Studie von Sommer et al. (2007). Dieser bezieht sich sowohl auf die aktivierten Regionen während dem Mentalisierungsprozess als auch auf die Lateralität der Aktivierungen. So zeigen sich bei der Patientengruppe ausschließlich Aktivierungen in frontal gelegenen Arealen, während bei Gesunden ebenfalls andere Areale für die ToM von Bedeutung zu sein scheinen (Sommer et al., 2007). Daneben befinden sich die mehraktivierten Areale für die False-Belief-Bedingung bei den Schizophreniepatienten nur auf der linken Hemisphärenseite, wohingegen sich das ToM-Netzwerk von Gesunden bilateral bzw. eher rechtshemisphärisch anmuten lässt (Sommer et al., 2007; Sommer et al., 2010; Rothmayr et al., 2011; Döhnelt et al., 2012).

In einigen Arealen zeigten sich im deskriptiven Vergleich der Gruppen für den Kontrast FB > TB ähnliche, wenn auch nicht immer seitengleiche Aktivierungen. Insbesondere scheint es eine Ähnlichkeit für das Aktivierungscluster des DMPFC zu geben, was die

Bedeutung dieses Areals für die ToM unterstreicht. So fand sich in der Studie von Sommer et al. (2007) eine Mehraktivierung im dACC (BA 32) beidseits mit ähnlichen MNI-Koordinaten wie in der vorliegenden Studie ($x = -8$, $y = 16$, $z = 46$). Auch andere Untersuchungen derselben Arbeitsgruppe fanden im bilateralen DMPFC/dACC Aktivierungen mit annähernden MNI-Koordinaten (Sommer et al., 2010, Aktivierungen bei Kindern: $x = -2$, $y = 16$; $z = 36$; Döhnelt et al., 2012: $x = -3$, $y = 27$, $z = 52$). Daneben fanden Sommer et al. (2007) auch eine Aktivierung im DLPFC, wobei allerdings nur das rechtsseitige BA 9 mit entsprechend anderen MNI-Koordinaten als in der vorliegenden Untersuchungen an dem Mentalisierungsprozess beteiligt war. In einer Studie derselben Arbeitsgruppe mit gesunden Erwachsenen wurde jedoch eine Aktivierung sowohl des rechten (BA 9) als auch des linken DLPFC (BA 6/9) mit ähnlichen MNI-Koordinaten ($x = -49$, $y = 11$, $z = 43$) genannt (Döhnelt et al., 2012). Dies unterstützt wiederum die Bedeutung der vorliegenden linkshemisphärischen Aktivierung im DLPFC für die Überzeugungsattribution der Schizophreniepatienten. Schließlich beschrieben Sommer et al. (2007) im Zusammenhang mit der Überzeugungsattribution ebenfalls eine Aktivierung im mittleren frontalen Gyrus (BA 6), welcher an den lateralen superioren Frontalkortex der aktuellen Untersuchung angrenzt. Allerdings konnten sie, ähnlich wie Rothmayr et al. (2011), nur eine rechtshemisphärische Aktivierung nachweisen.

Eine besonderen Betrachtung gilt der gefundenen Aktivität im IFC, da diese auf den größeren Aufwand bei der Lösung der False-Belief-Aufgaben für die Patienten hinweisen könnte. Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen konnten Sommer et al. (2007) bei Gesunden keine erhöhte Aktivierung im IFC für den Kontrast FB > TB finden. Allerdings zeigte sich ein Aktivitätsanstieg in einem Areal des linken IFC (BA 47) in der Konjunktionsanalyse der beiden Bedingungen. Dies lässt eine generelle Bedeutung des Areals für den Mentalisierungsprozess vermuten, indem beiden Bedingungen eine Perspektivenübernahme zugrundeliegt (Sommer et al., 2007). In der Studie von Döhnelt et al. (2012) wurde zusätzlich zu den False-Belief- und True-Belief-Bildergeschichten sowohl eine Frage über den Suchort des Protagonisten („Where will he search?“) als auch eine neutrale Kontrollbedingung eingeführt, in der die Probanden nach dem realen Ort des Gegenstandes gefragt wurden („Where is it located?“). In der Analyse der fMRT-Daten zeigte sich ein Aktivierungscluster im linken IFC (BA 44/45) beim Vergleich zwischen den Aktivierungsmustern während der Einschätzung des Suchortes bei der Belief-Attribution („Where will he search?“) versus der neutralen Kontrollbedingung, also der Benennung der Objektlokalisierung („Where is it located?“). Die Autoren sahen den Unterschied zu den Ergebnissen von Sommer et al. (2007) in der differenten Anforderung der aktiven Fragestellung versus der passiven Bildergeschichte. Sie argumentierten, dass das Mentalisieren mittels aktiver Fragestellung schwieriger ist und somit eine höhere

Anforderung an Funktionen des IFC, wie Inhibition der eigenen Perspektive, stellt als das Mentalisieren bei der Betrachtung einer passiven Geschichte, weswegen eine Aktivierung im IFC bei den Gesunden in der Studie von Sommer et al. (2007) ausblieb (Döhnelt et al., 2012). Diese Vermutung deckt sich mit anderen Studien, welche in der Aktivität im IFC einen Hinweis für das Ausmaß der für die Lösung notwendigen kognitiven Anforderungen, zum Beispiel im Sinne von inhibitorischen Antwortkontrollmechanismen, sahen (Aichhorn et al., 2009; Dodds et al., 2011). In ähnlicher Weise fanden van der Meer et al. (2013) in ihrer kürzlich veröffentlichten bildgebenden Studie eine stärkere Aktivierung des linken IFG während Aufgaben mit Bedarf an Eigenperspektiven-Inhibition bei Personen mit hoher versus niedriger Neigung zur Entwicklung einer Psychose fanden. Sie schlossen daraus, dass die Gruppe mit hoher Psychoseneigung für das Erreichen von ähnlich guten Verhaltensergebnisse mehr neuronale Ressourcen nutzen muss als die Gruppe mit niedriger Psychoseneigung (van der Meer et al., 2013). Einen weiteren Hinweis für die Assoziation der IFC-Aktivität mit der Aufgabenkomplexität und damit dem Schwierigkeitsgrad bietet die Studie von Modinos et al. (2010), in der Personen mit hoher Psychoseneigung eine stärkere Aktivierung im linken IFC während der Lösung der schwierigeren Second-Order-ToM-Aufgaben versus den einfacheren First-Order-ToM-Aufgaben zeigten. Bei den schizophrenen Patienten der vorliegenden Studie ist im Gegensatz zu den Gesunden (Sommer et al., 2007) eine Aktivierung im IFC bereits während dem Mentalisierungsprozess auf der Basis einer passiven Bildergeschichte zu finden. Auf dem Hintergrund der genannten Studien könnte dieses Ergebnis darauf hindeuten, dass die False-Belief-Aufgaben für die schizophrenen Patienten schwieriger zu lösen waren als für die Gesunden, welche eine Aktivierung im IFC erst bei schwierigeren Mentalisierungsaufgaben, zum Beispiel durch aktive Fragestellungen, aufweisen (Döhnelt et al., 2012). Daneben scheint bei den schizophrenen Patienten die Rekrutierung von Arealen des IFC bereits bei der First-Order-ToM-Aufgabe erforderlich zu sein, was ebenfalls ein Hinweis für den größeren Aufwand bei der Lösung der Aufgabe im Vergleich zu Gesunden sein könnte. Insgesamt scheint die korrekte Lösung der False-Belief-Aufgaben von Seiten der Patienten mit einem höheren kognitiven Aufwand und folglich mit der Rekrutierung von entsprechenden Arealen einherzugehen, was als neuronaler Kompensationsmechanismus interpretiert werden kann. Wie in Kapitel 4.2.1.3 diskutiert, könnte die zusätzliche Mehraktivierung des IFC in der erhöhten Eigenperspektiven-Inhibitionsleistung und/oder in der Nutzung von Strategien wie interne Verbalisation und Simulation begründet sein.

Ein weiteres Anzeichen für bestehende ToM-Defizite der Patienten, welche sich in der vorliegenden Studie nur auf neuronaler Ebene zeigen, ist die fehlende Aktivierung von Arealen, welche bei Gesunden für den Mentalisierungsprozess wichtig zu sein scheinen.

Hierzu gehören die in der Studie von Sommer et al. (2007) für den Kontrast FB > TB gefunden Areale wie rechte TPJ und rechter ventrolateraler PFC. Insbesondere die TPJ als Teil des inferioren Parietallappens wurde auch in anderen Studien mit der Repräsentation von mentalen Zuständen in Zusammenhang gebracht (Perner et al., 2006; Gobbini et al., 2007; Aichhorn et al., 2009; Zaitchik et al., 2010; Carrington and Bailey, 2009; Mar, 2011). Während einige Autoren der Region eine allgemeine Bedeutung für die Mentalisierungsfähigkeit zuschreiben (Saxe & Kanwisher, 2003), nehmen Sommer et al. eine spezialisierte Rolle für den Decoupling-Mechanismus an, da sich eine Aktivierung in der rechten TPJ ausschließlich für den Kontrast FB > TB zeigte (Sommer et al., 2007; Sommer et al., 2010; Rothmayr et al., 2011). Auch andere bildgebende Studien zu ToM mit Schizophrenen konnten im Vergleich zu Gesunden Minderaktivierungen in der TPJ nachweisen und assoziierten diese mit bestehenden Defiziten im ToM-Netzwerk der Patienten (Walter et al., 2009; Benedetti et al., 2009; Lee et al., 2011; Das et al., 2012). Interessanterweise zeigte sich in den wenigen bisher durchgeführten Studien zu den Unterschieden der neuronalen ToM-Korrelate zwischen Erwachsenen und Kindern eine differente Rekrutierung der TPJ, wobei eine Aktivierung der TPJ während dem Mentalisierungsprozess nur bei Erwachsenen (Kobayashi et al., 2007; Sommer et al., 2010) bzw. älteren Kindern (Saxe et al., 2009) auftrat. Diese Ergebnisse weisen auf eine entwicklungsabhängige Dynamik des neuronalen ToM-Netzwerkes hin (Sommer et al., 2010) und lassen eine selektive Ausreifung der TPJ im Verlauf der Entwicklung vermuten. Die entwicklungsspezifische Veränderung spiegelt laut Saxe et al. die zunehmende neuronale Spezialisierung der sozialen Domäne wieder (Saxe et al., 2009). In diesem Zusammenhang ist es denkbar, dass die fehlende Aktivierung der TPJ der untersuchten Schizophreniepatienten im Gegensatz zu gesunden Probanden auf eine der Krankheit zugrundeliegende frühe Hirnentwicklungsstörung u.a. in Hirnregionen der sozialen Domäne hindeutet. Wie bereits in Kapitel 2.2.7 erwähnt, ist es bislang nicht eindeutig geklärt, ob dem Krankheitsbild der Schizophrenie eine solche Hirnentwicklungsstörung, ein degenerativer Prozess mit Beginn bei Manifestation der Erkrankung oder aber eine Kombination aus beiden zugrunde liegt (Falkai, 2008).

Zusammenfassend macht die detaillierte Gegenüberstellung der Ergebnisse der Schizophreniepatienten im Vergleich zu Gesunden die Unterschiede im neuronalen Aktivierungsmuster während dem Mentalisierungsvorgang der Überzeugungsattribution deutlich. Ähnlich wie die Gesunden (Sommer et al., 2007) – wenngleich meist kontralateral - aktivierten die Patienten den DMPFC, DLPFC und superiores Frontalkortex, so dass die Bedeutung dieser Areale für die Überzeugungsattribution der Schizophreniepatienten gestützt wird. Zusätzlich fand sich bei der Patientengruppe eine Mehraktivierung im IFC, was Ausdruck des erhöhten Schwierigkeitsgrades bzw. höheren

kognitiven Aufwandes im Vergleich zu den Gesunden sein könnte. Daneben wird im deskriptiven Vergleich eine fehlende Aktivierung insbesondere der TPJ deutlich. Diese Unterschiede auf neuronaler Ebene lassen Beeinträchtigungen der ToM-Fähigkeit der untersuchten Schizophreniepatienten vermuten, welche auf Verhaltensebene (noch) nicht sichtbar sind. Durch eine kompensatorische Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Areale scheinen die Patienten auf ergänzende Strategien zurückzugreifen, um die False-Belief-Aufgaben zu lösen. Die Vermutung liegt nahe, dass sich die ToM-Defizite, welche aktuell nur auf neuronaler Ebene erkennbar sind, bei der Bearbeitung schwierigerer ToM-Aufgaben wie Second-Order-Aufgaben oder solchen mit aktiven Fragestellungen ebenfalls auf Verhaltensebene zeigen.

In den folgenden Kapiteln wird auf den Aspekt des ausschließlich frontalen sowie linkshemisphärischen Aktivierungsmusters eingegangen. Da der Kontrast der neuronalen Aktivierungen zwischen den beiden Gruppen nicht gerechnet werden kann, ist eine statistische Aussage über Minder- oder Mehraktivierungen im Gruppenvergleich nicht möglich. Allerdings zeigt sich bereits in der deskriptiven Gegenüberstellung der Ergebnisse, dass die schizophrenen Patienten entgegen den Erwartungen ein relativ großes Areal im frontalen Kortex aktivierten. Somit kann mit den vorliegenden Ergebnissen die Hypothese der erwarteten Hypofrontalität nicht unterstützt werden.

5.2.2.1 Schizophrenie: Hypofrontalität oder Hyperfrontalität?

Die Annahme einer Hypofrontalität im Sinne einer verminderten Aktivierung frontaler Areale basierte auf mehreren bildgebenden Studien zu ToM bei Schizophrenen, welche bei der Patientengruppe im Vergleich zu Gesunden in frontalen Arealen wie medialer Frontalgyrus (Russel et al., 2000), MPFC (Brunet et al., 2003; Walter et al., 2009; Lee et al., 2011), IFG (Andreasen et al., 2008; Das et al., 2012) und ACC (Brüne et al., 2008; Andreasen et al., 2008) fanden. Andersherum wurden jedoch ebenfalls frontale Mehraktivierung beschrieben, darunter im DMPFC (Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2008), im DLPFC (Andreasen et al., 2008) sowie im inferioren (Andreasen et al., 2008; Brüne et al., 2011) und superioren Frontalgyrus (Benedetti et al., 2009; Brüne et al., 2011). Andreasen et al. (2008) sahen in der verstärkten Aktivität der Patienten in gewissen frontalen Arealen einen kompensatorischen Mechanismus für wiederum minderaktivierte Areale. Ähnlich hierzu argumentierten Brüne et. al (2008), dass das Aktivierungsmuster der schizophrenen Patienten mit minder- und mehraktivierten frontalen Arealen auf den kompensatorisch erhöhten Bedarf an neuronalen Ressourcen hinweist, welcher diesen zur korrekten Lösung der ToM-Aufgaben erforderlich ist. In ähnlicher Weise könnte die in der vorliegenden Studie gefundene Aktivierung von

ausschließlich frontal gelegenen Arealen einen Kompensationsmechanismus der schizophrenen Patienten für die fehlende Aktivierung in anderen für die ToM wichtigen Arealen, wie zum Beispiel der TPJ, darstellen. Hinweise für diese Auffassung bieten Studien mit Risiko-Individuen, in welchen sich eine stärkere Aktivierung in frontalen Arealen bei Individuen mit stark erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Psychose (Modinos et al., 2010) bzw. bei bereits symptomatischen Risikopersonen (Marjoram et al., 2006) zeigte. In der Studie von Brüne et al. (2011) untersuchten die Autoren Individuen im Prodromalstadium einer Psychose und konnten für diese sogar eine stärkere Aktivierung im linken IFG (BA 45/46) im Vergleich zu schizophrenen Patienten wie auch zu gesunden Kontrollprobanden finden. Dabei zeigte sich für jeden Gruppenvergleich jeweils ein Cluster im linken IFG mit ähnlichen MNI-Koordinaten wie in der vorliegenden Studie (Prod > Schiz $x = -48$, $y = 26$, $z = 18$ bzw. Prod > Contr: $x = -42$, $y = 24$, $z = 14$). Die Autoren schrieben damit insbesondere den Individuen im Prodromalstadium neuronale kompensatorische Mechanismen durch Mehraktivierung bestimmter Regionen zu, während sie für die schizophrenen Patienten eine allgemeine Abnahme der Aktivierung fanden (Brüne et al., 2011). Im Gegensatz hierzu zeigte sich in der vorliegenden Studie auch bei den Schizophreniepatienten eine Mehraktivierung des IFG im Vergleich zu Gesunden (Sommer et al., 2007). Diese Differenz der Ergebnisse könnte an der relativ geringen Symptomausprägung der gemessenen Patienten liegen, welche in den durchschnittlich erfassten PANSS-Werten niedriger lagen als die Schizophreniepatienten von Brüne et al. (2011). In ähnlicher Weise kommentierten Walter et al. (2009) die gefundene Mehraktivierung von Brüne et al. (2008) im DMPFC bei schizophrenen Patienten mit der relativ geringen Symptomatik der ausgewählten Patientengruppe mit Passivitätssymptomen im Vergleich zu solchen mit anderen vorherrschenden Kernsymptomen.

Neben dem Argument der neurofunktionellen Kompensation scheint es Hinweise dafür zu geben, dass nicht nur die Hypoaktivität, sondern auch die Hyperaktivität ein Hinweis auf eine kortikale Dysfunktion der Patienten sein könnte. Eine Studie von Benedetti et al. (2009) kombinierte erstmalig die Methoden des fMRT mit der VBM, um die ToM und das Empathie-Empfinden bei schizophrenen Patienten zu untersuchen. Die Autoren fanden bei der Patientengruppe während dem Mentalisierungsprozess eine Korrelation zwischen einer Mehraktivierung im rechten STG und einer Volumenreduktion der grauen Substanz in demselben Areal, kombiniert mit einer schlechteren ToM-Performance im Vergleich zu den Gesunden. Dieses Ergebnis weist auf einen möglichen gegenläufigen Zusammenhang zwischen der funktionellen Aktivierung der Patienten sowie spezifischen strukturellen Abnormalitäten und der ToM-Leistung hin. Ähnliche Korrelationen von schlechterer Performance und erhöhter funktioneller Aktivität frontaler Areale wurden in

Studien zum Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenen beschrieben (Callicott et al., 2000; Potkin et al., 2009; Kim et al., 2010). Viele Autoren, welche sich mit den neuronalen Korrelaten des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenen befassen, sehen ebenfalls in der Hyperaktivität frontaler Areale ein Zeichen der neuronalen Dysfunktion schizophrener Patienten (Callicott et al., 2000; Manoach, 2003; Potkin et al., 2009; Kim et al., 2010). Die gängige Interpretation ist, dass durch die neuronale Ineffizienz mehr kognitive Ressourcen genutzt werden müssen, um die entsprechenden Aufgaben korrekt zu lösen, was sich in einem erhöhtem BOLD-Signal im fMRT zeigt. In ähnlicher Weise könnte ein solcher Zusammenhang auch für die ToM vorliegen, so dass die aktuelle Aktivierung ausschließlich frontaler Areale und insbesondere die Mehraktivierung des IFC ein Ausdruck der frontalen Dysfunktion der schizophrenen Patienten sein könnte. Diese Vermutung wird durch eine Reihe von bildgebenden Untersuchungen gestützt, welche mittels VBM sowohl eine Reduktion der Dichte als auch des Volumens der grauen Substanz in frontalen Arealen wie dACC sowie Teilen des medialen und inferioren Frontalkortex fanden (Glahn et al., 2008; Bora et al., 2011). Des Weiteren haben Studien zum Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenen gezeigt, dass das Vorkommen einer Minder- oder Mehraktivierung von der Beanspruchung der Gedächtnisfunktion in den jeweiligen Aufgaben abhängig ist (Manoach, 2003; Kim et al., 2010). Analog hierzu könnte das Vorkommen von sowohl Minder- als auch Mehraktivierungen in der Literatur zur ToM und Schizophrenie in den heterogenen ToM-Paradigmen und damit in der unterschiedlichen Anforderung an die Mentalisierungsfähigkeit begründet sein.

Zusammenfassend lässt sich die fehlende Hypofrontalität der vorliegenden Studie gut begründen. Einerseits weisen die genannten Aspekte darauf hin, dass das Ausmaß der vorliegenden Aktivierungen in ausschließlich frontal gelegenen Arealen ein Ausdruck einer Kompensation aufgrund fehlender Aktivierungen in anderen, für die ToM wichtigen Arealen, wie zum Beispiel der TPJ, sein könnte. Wie im vorherigen Kapitel diskutiert, scheint dies insbesondere für den IFC zuzutreffen (vgl. Kap. 4.2.2). Andererseits könnten die Ergebnisse auf die neuronale Ineffizienz und damit kortikale frontale Dysfunktion der Patienten hinweisen, durch die eine verstärkte Rekrutierung der entsprechenden Neuronen notwendig ist, um die Aufgaben korrekt zu lösen.

5.2.2.2 Aspekt der Lateralisation der aktivierten Areale im Gruppenvergleich

In der Gegenüberstellung der Ergebnisse wird der deutliche Unterschied in der Lateralisation der aktivierten Areale sichtbar. Während die schizophrenen Patienten in der vorliegenden Studie für den Kontrast FB > TB ausschließlich Areale in der linken Hemisphäre aktivierten, zeigten sich bei den Gesunden in der Studie von Sommer et al.

(2007) Aktivierungen vor allem auf der rechten Hemisphärenseite. Hinweise für eine stärkere Bedeutung der rechten Hemisphäre für die ToM bietet eine Reihe von Läsionsstudien, welche ToM-Defizite insbesondere bei Patienten mit rechtsfrontalen Hirnschädigungen fanden (Siegal et al., 1996; Happe et al., 1999; Fournier et al., 2008). Auch andere bildgebende Studien haben der rechten Hemisphäre eine besondere Rolle für die ToM zugewiesen (Brunet et al., 2000; Vogeley et al., 2001; Keenan et al., 2005). Bei der vorliegenden schizophrenen Patientengruppe könnte in diesem Zusammenhang die fehlende Aktivierung von rechtshemisphärischen, mit der ToM in Zusammenhang stehenden Areale auf eine Dysfunktion der Überzeugungsttribution hinweisen. Die Aktivierung von frontalen Arealen auf der linken Hemisphärenseite könnte somit einen Kompensationsmechanismus darstellen. Die Annahme eines gestörten rechtslokalisierten ToM-Netzwerkes als mögliche Erklärung für die ToM-Defizite bei schizophrenen Patienten wird durch eine Studie von Mazza et al. (2007) gestützt. In dieser verglichen die Autoren die ToM-Performance von Schizophrenen, neurologischen Patienten mit linker und rechter MPFC-Schädigung sowie gesunden Kontrollprobanden und fanden dabei ein ähnlich dysfunktionales Verständnis für False-Belief-Aufgaben bei Schizophrenen und Patienten mit vor allem rechtsseitiger Schädigung des MPFC.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der anderen Studien von Sommer et al. wird die Aussage über den deutlichen Unterschied der Seitenspezifität des Aktivierungsmusters etwas relativiert. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Sommer et al. (2007) haben diese unter Verwendung desselben ToM-Paradigmas bei Gesunden eher bilaterale und damit auch linksseitige frontale Aktivierungen beschrieben. Zum Beispiel fanden Rothmayr et al. (2011) für den Kontrast FB > TB bilaterale frontale Aktivierungen im mittleren, superioren und medialen Frontalgyrus. Sommer et al. (2010) konnten wiederum für denselben Kontrast eine bilaterale Aktivierung im DMPFC/dACC sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern aufzeigen. Schließlich fanden Döhnelt et al. (2012) Aktivierungen im bilateralen DMPFC/dACC, DLPFC und IFC.

Nichtsdestotrotz bleibt die Aktivierung ausschließlich linksseitiger Areale bei den Schizophreniepatienten eindrucklich. Im Vergleich zur bisherigen Literatur zur ToM und Schizophrenie ergeben sich Diskrepanzen. Dabei ist zu vermerken, dass insgesamt mehr rechtshemisphärische (Brunet et al., 2003; Andreasen et al., 2009; Brüne et al., 2008; Benedetti et al., 2009; Das et al., 2012) als linkshemisphärische (Brüne et al., 2008; Brüne et al., 2011) Areale in Zusammenhang mit ToM-Prozessen beschrieben wurden. Andreasen et al. (2008) argumentierten, dass die rechtslateralisierte Mehraktivierung bei schizophrenen Patienten in ihrer Studie mit einem verbalen Paradigma ein Ausdruck der geringeren Ausprägung der sonst physiologisch vorhandenen hemisphärischen Asymmetrie sei. Eine solche Asymmetrie bei Schizophreniepatienten ist vor allem in

Bezug auf die Sprache gut untersucht worden und scheint vermindert zu sein (Sommer et al., 2001; Weiss et al., 2006; Oertel-Knöchel & Linden, 2011). Laut Crow spielt diese Störung der Lateralisation eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Erkrankung (Crow et al., 1989). Analog hierzu könnte die ausschließlich linkslateralisierte Aktivierung in der vorliegenden Studie, in welcher im Gegensatz zu Andreasen et al. (2008) ein visuelles anstelle eines verbalen Paradigmas verwendet wurde, auf eine Störung der Lateralisation in Bezug auf das vornehmlich rechts lokalisierte ToM-Netzwerk hinweisen.

Zusammenfassend ist die Ursache für die ausschließlich linkshemisphärisch gefundenen Aktivierungen bei den vorliegenden Schizophreniepatienten unklar, wobei sich bezüglich der Seitenspezifität der Aktivierungen diskrepante Befunde innerhalb der bisherigen Literatur zu ToM und Schizophrenie ergeben. Diese könnten in der Anwendung von unterschiedlichen ToM-Paradigmen sowie der klinischen Heterogenität der jeweiligen Patientengruppen begründet sein. Insgesamt könnte das linkshemisphärische Aktivierungsmuster der Schizophreniepatienten einen neuronalen Kompensationsmechanismus bei einem defizitären rechtsseitigen ToM-Netzwerk darstellen.

5.2.3 Zusammenfassende Beurteilung der fMRT-Ergebnisse

Zusammenfassend ergaben sich bei den Schizophrenen während dem Mentalisierungsprozess der Überzeugungsattribution Aktivierungen in einem ausschließlich linkshemisphärischen frontalen neuronalen Netzwerk, welches den DMPFC (BA 8/32), DLPFC (BA 9/8), den lateralen superioren Frontalkortex (BA 6) sowie den IFC (BA 44/45/57) umfasst. In der Diskussion der einzelnen mehraktivierten Areale hat sich gezeigt, dass diese an einer Reihe kognitiver Funktionen beteiligt sind, welche für die Schizophrenen bei der Lösung der False-Belief-Aufgaben eine Rolle spielen könnten. Hierzu gehören die selektive Aufmerksamkeitskontrolle, die inhibitorische Kontrolle der eigenen Perspektive, das Arbeitsgedächtnis, die Konfliktmonitorisierung sowie die kognitive Kontrolle und Top-Down-Modulation bei der Verarbeitung kognitiver Stimuli. Daneben scheinen schizophrene Patienten auf Strategien wie interne Verbalisation und Simulation zurückzugreifen, um den Mentalisierungsprozess zu unterstützen.

Im deskriptiven Gruppenvergleich mit Gesunden (Sommer et al., 2007) fand sich wie erwartet ein deutlicher Unterschied im Aktivitätsmuster während dem Mentalisierungsvorgang der Überzeugungsattribution. Dabei zeigten die Patienten Aktivierungen in teils ähnlichen - wenngleich meist kontralateralen – frontalen Arealen (DMPFC, DLPFC, superioren Frontalgyrus), neben zusätzlichen (IFC) und fehlenden

Aktivierungen (TPJ) in anderen Arealen. Es wurde deutlich, dass bei den Schizophreniepatienten ausschließlich frontale Areale aktiviert wurden, was anders als erwartet gegen eine Hypofrontalität spricht. Daneben zeigte sich eine auffallende Lateralisation der aktivierten Areale auf der linken Hemisphärenseite. Das veränderte Aktivierungsmuster der schizophrenen Patienten weist auf ToM-Defizite im Sinne eines dysfunktionellen neuronalen Netzwerkes hin. Die Unterschiede zwischen den Schizophrenen und Gesunden deuten auf einen neuronalen Kompensationsmechanismus hin, der den Patienten erlaubt auf ergänzende Lösungsstrategien zurückzugreifen, um die False-Belief-Aufgaben zu lösen. In diesem Sinne ist die auffallende Frontalität der Schizophrenen als Ausdruck einer Kompensation aufgrund fehlender Aktivierungen in anderen, für die ToM wichtigen Arealen, wie zum Beispiel der TPJ, zu sehen. In ähnlicher Weise scheint die Aktivierung der linken Hemisphäre auf einen kompensatorischen Mechanismus bei einem defizitären ToM-Netzwerk hinzudeuten, welches bei Gesunden vornehmlich rechtslateralisiert ist. Insbesondere die Aktivierung des IFC deutet auf den erhöhten kognitiven Aufwand für die Schizophreniepatienten hin, der zur korrekten Verarbeitung der False-Belief-Aufgaben erforderlich ist. Gleichzeitig könnte die verstärkte Rekrutierung frontaler Areale ein Hinweis für eine frontale kortikale Dysfunktion der Patienten sein, welche zu einer stärkeren Aktivierung von Neuronen in den entsprechenden Arealen führt. Entsprechend dieser Auffassung lässt sich sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperaktivität frontaler Areale mit einer Dysfunktion in ToM-Prozessen in Zusammenhang bringen, was die heterogenen Ergebnisse in der bisherigen Literatur erklären könnte.

Die unbeeinträchtigte False-Belief-Attribution in den Verhaltensdaten lässt auf erhaltene ToM-Funktionen der Patienten schließen. Es scheint, dass die vorliegende gute ToM-Leistung in der erfolgreichen Anwendung alternativer Lösungsstrategien, wie interne Verbalisation und Simulation, sowie basaler Funktionen, wie zum Beispiel Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsförderung, begründet liegt. Während dieser neuronale Kompensationsmechanismus bei den verwendeten First-Order-ToM-Aufgaben auf Verhaltensebene gut zu funktionieren scheint, wäre für schwierigere Second-Order-ToM-Aufgaben ggf. ein Defizit auch auf Verhaltensebene zu erwarten.

5.3 Kritik und Ausblick

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse müssen eine Reihe von Aspekten kritisch beachtet werden. Dabei stellt die Auswahl der Patientengruppe eine wissenschaftliche Herausforderung dar. Die Stärke der aktuellen Studie liegt in dem

Versuch, eine möglichst homogene Probandengruppe zu gewährleisten, in dem nur Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie gemäß ICD-10 eingeschlossen wurden. Allerdings bleibt das Krankheitsbild der Schizophrenie komplex, so dass auch bei den vorliegenden Patienten eine gewisse Heterogenität der Symptomausprägung und Erkrankungsphase vorliegt. An dieser Stelle ist anzumerken, dass es wahrscheinlich aufgrund der bildgebenden Studie zu einer Selektion von Patienten mit eher wenig ausgeprägter Symptomatik kam. Diese beruht auf der mit dem Versuchsablauf verbundenen Notwendigkeit von Vertrauen und Kooperation des Patienten. Somit ist die Durchführung der Untersuchung, bei der die Patienten über längere Zeit im MRT ruhig liegen mussten, mit stark symptomatischen paranoiden Patienten höchstwahrscheinlich nicht möglich.

Daneben standen alle Patienten unter medikamentöser Therapie. Um den Einfluss der Medikation auf die Verhaltensdaten möglichst gering zu halten, wurde in der aktuellen Studie darauf geachtet, möglichst keine Patienten mit typischen Neuroleptika einzuschließen und eine relativ stabile Medikationsphase zu berücksichtigen. Allerdings ist bis heute nicht geklärt, inwieweit die ToM-Defizite durch neuroleptische Medikation beeinflusst werden (Kucharska-Pietura & Mortimer, 2013), wobei gewisse Hinweise für eine Verbesserung der sozialkognitiven Defizite durch Medikation bestehen (Mizrahi et al., 2007; So et al., 2010).

Für zukünftige Studien zur ToM bei Schizophrenen wäre unter Berücksichtigung einer potenziellen Beeinflussung der Ergebnisse durch Medikamente eine homogenere Gruppierung der Patienten hinsichtlich neuronalen Präparaten und Einnahmedauer sinnvoll. Daneben wäre auch eine Untersuchung mit unmedizierten oder aber stabilen Patienten, zum Beispiel im ambulanten Bereich, hilfreich. Zudem könnte ein Vergleich von Patienten mit Erstmanifestation und solchen mit einer langjährigen Schizophrenie durchgeführt werden, um die Modulation des ToM-Netzwerkes zu untersuchen. Des Weiteren existieren bislang keine Studien zu den neuronalen Korrelaten der ToM zweiter Ordnung bei schizophrenen Patienten. Auch diese könnten zu einem besseren Verständnis der neuronalen Mentalisierungsvorgänge im Rahmen der Erkrankung beitragen. Daneben wäre die Mitbeurteilung weiterer neuropsychologischer Prozesse, wie der Inhibitionsleistung, sinnvoll, um ein besseres Verständnis der Relation zur ToM auf neuronaler Ebene zu erlangen. Neben der Diskussion über die Bedeutung einzelner aktivierter Areale ist auch die weitere Untersuchung der neuronalen Dyskonnektivität als mögliche pathophysiologische Komponente der ToM-Defizite bedeutsam (Pettersson-Yeo et al., 2011; Fornito et al., 2012). Sinnvoll wären diesbezüglich weiterführende Studien mit Kombination aus verschiedenen bildgebenden Techniken wie fMRT, VBM und DTI.

Die vorliegende Studie trägt zu dem besseren Verständnis der neuronalen Grundlagen dysfunktioneller ToM-Prozesse bei Schizophrenen bei. Die Kenntnis über die neuronalen Korrelate der ToM birgt auch klinische Implikationen. Wie in Kapitel 2.3.6 erwähnt bieten sich Hinweise dafür, dass ToM-Störungen zu den bedeutendsten Prädiktoren für Beeinträchtigungen im sozialen Funktionsniveau schizophrener Patienten gehören (Couture et al., 2006; Fett et al., 2011). In der aktuellen Untersuchung lassen sich ToM-Defizite in dem veränderten neuronalen Aktivierungsmuster im Vergleich zu Gesunden nachweisen, noch bevor allfällige Beeinträchtigungen auf Verhaltensebene sichtbar sind. Somit sollte nicht von der unauffälligen ToM-Leistung der Schizophreniepatienten bei den einfachen First-Order-ToM-Aufgaben auf eine allgemein intakte ToM-Fähigkeit geschlossen werden. Basierend auf dem engen Zusammenhang der ToM-Fähigkeiten mit dem sozialen Funktionsniveau schizophrener Patienten ist eine frühzeitige Erkennung von Störungen der ToM-Kompetenzen von großer Bedeutung, um entsprechende Trainingsprogramme zur Verbesserung sozialer Kompetenzen bzw. Verhinderung einer weiteren Verschlechterung einzuführen. Ergebnisse mehrerer Studien weisen auf die positive Auswirkung solcher Trainingseinheiten auf die ToM sowie anderer sozial-kognitiver Funktionen hin, was letztlich zu einer Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus der Patienten führt (Kayser et al., 2006; Combs et al., 2007; Horan et al., 2009; Aghotor et al., 2010). In der vorliegenden Studie scheint die verwendete First-Order-ToM-Aufgabe nicht ausreichend zu sein, um ToM-Beeinträchtigungen auf Verhaltensebene zu erfassen. Aus oben genannten Gründen erscheint es deshalb wichtig, die Diagnostikverfahren im Hinblick auf ToM-Kompetenzen zu verfeinern, um die Defizite bereits in der Frühphase der Erkrankung oder bei Patienten mit geringerer Symptomatik zu erfassen und entsprechende therapeutische Massnahmen in die Wege zu leiten.

6 Literaturverzeichnis

- Abdel-Hamid M, Lehmkamper C, Sonntag C, Juckel G, Daum I, Brune M (2009) Theory of mind in schizophrenia: the role of clinical symptomatology and neurocognition in understanding other people's thoughts and intentions. *Psychiatry Res* 165:19-26.
- Abu-Akel A (1999) Impaired theory of mind in schizophrenia. *Pragmatics & Cognition* 7:247-282.
- Abu-Akel A, Bailey AL (2000) The possibility of different forms of theory of mind impairment in psychiatric and developmental disorders. *Psychol Med* 30:735-738.
- Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S (2011) Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 49:2971-2984.
- Adolphs R (1999) Social cognition and the human brain. *Trends in cognitive sciences* 3:469-479.
- Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G (2011) Hippocampal Volume Reduction in First-Episode and Chronic Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis. *Neuroscientist*.
- Adriano F, Spoletini I, Caltagirone C, Spalletta G (2010) Updated meta-analyses reveal thalamus volume reduction in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *Schizophrenia research* 123:1-14.
- Aghotor J, Pfueller U, Moritz S, Weisbrod M, Roesch-Ely D (2010) Metacognitive training for patients with schizophrenia (MCT): feasibility and preliminary evidence for its efficacy. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry* 41:207-211.
- Agnew ZK, Bhakoo KK, Puri BK (2007) The human mirror system: a motor resonance theory of mind-reading. *Brain research reviews* 54:286-293.
- Aichhorn M, Perner J, Weiss B, Kronbichler M, Staffen W, Ladurner G (2009) Temporoparietal junction activity in theory-of-mind tasks: falseness, beliefs, or attention. *Journal of cognitive neuroscience* 21:1179-1192.
- American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (Fourth Edition, TextRevised)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Amodio D, Frith C (2006) Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature reviews Neuroscience* 7:268-277.
- Andreasen NC, Olsen S (1982) Negative v Positive Schizophrenia: Definition and Validation. *Arch Gen Psychiatry* 39:789-794.
- Andreasen NC, Calarge CA, O'Leary DS (2008) Theory of mind and schizophrenia: a positron emission tomography study of medication-free patients. *Schizophr Bull* 34:708-719.
- Arango C, Moreno C, Martinez S, Parellada M, Desco M, Moreno D, Fraguas D, Gogtay N, James A, Rapoport J (2008) Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. *Schizophr Bull* 34:341-353.
- Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA (2004) Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in cognitive sciences* 8:170-177.
- Baddeley AD (1986) *Working memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Banich MT, Milham MP, Atchley R, Cohen NJ, Webb A, Wszalek T, Kramer AF, Liang ZP, Wright A, Shenker J, Magin R (2000) fMRI studies of Stroop tasks reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. *J Cogn Neurosci* 12:988-1000.
- Barbey AK, Koenigs M, Grafman J (2013) Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex* 49:1195-1205.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U (1985) Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 21:37-46.
- Benedetti F, Bernasconi A, Bosia M, Cavallaro R, Dallaspezia S, Falini A, Poletti S, Radaelli D, Riccaboni R, Scotti G, Smeraldi E (2009) Functional and structural

- brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophrenia research* 114:154-160.
- Bernal B, Altman N (2009) Neural networks of motor and cognitive inhibition are dissociated between brain hemispheres: an fMRI study. *The International journal of neuroscience* 119:1848-1880.
- Bilder RM, Reiter G, Bates J, Lencz T, Szeszko P, Goldman RS, Robinson D, Lieberman JA, Kane JM (2006) Cognitive Development in Schizophrenia: Follow-Back from the First Episode. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 28:270-282.
- Bischof-Köhler D (1994) Selbstobjektivierung und fremdbezogene Emotionen. Identifikation des eigenen Spiegelbildes, Empathie und prosoziales Verhalten. *Zeitschrift für Psychologie* 202:349-377.
- Blakemore SJ, Sarfati Y, Bazin N, Decety J (2003) The detection of intentional contingencies in simple animations in patients with delusions of persecution. *Psychol Med* 33:1433-1441.
- Blasi G, Goldberg TE, Weickert T, Das S, Kohn P, Zolnick B, Bertolino A, Callicott JH, Weinberger DR, Mattay VS (2006) Brain regions underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *Eur J Neurosci* 23:1658-1664.
- Bleuler E (1911) Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: G. Aschaffenburg (Hrsg.), *Handbuch der Psychiatrie* (S. 1-420). Leipzig, Wien: Deuticke.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C (2009a) Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 120:253-264.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C (2009b) Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophrenia research* 109:1-9.
- Bora E, Sehitoglu G, Aslier M, Atabay I, Veznedaroglu B (2007) Theory of mind and unawareness of illness in schizophrenia: is poor insight a mentalizing deficit? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257:104-111.
- Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, Yucel M, Velakoulis D, Pantelis C (2011) Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia research* 127:46-57.
- Bosco FM, Colle L, De Fazio S, Bono A, Ruberti S, Tirassa M (2009) Th.o.m.a.s.: an exploratory assessment of Theory of Mind in schizophrenic subjects. *Consciousness and cognition* 18:306-319.
- Botvinick MM (2007) Conflict monitoring and decision making: reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cogn Affect Behav Neurosci* 7:356-366.
- Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS (2004) Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci* 8:539-546.
- Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD (2001) Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 108:624-652.
- Bozikas VP, Andreou C (2011) Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 45:93-108.
- Bozikas VP, Giannakou M, Kosmidis MH, Kargopoulos P, Kioseoglou G, Liolios D, Garyfallos G (2011) Insights into theory of mind in schizophrenia: the impact of cognitive impairment. *Schizophrenia research* 130:130-136.
- Brüne M (2005a) "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull* 31:21-42.
- Brüne M (2005b) Emotion recognition, theory of mind and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry research* 133:135-147.
- Brüne M (2008) Soziale Kognition - Psychologie. In: Kircher, T., Gauggel, G. *Neuropsychologie der Schizophrenie* (S. 347-357). Heidelberg: Springer.

- Brüne M, Brüne-Cohrs U (2006) Theory of mind--evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 30:437-455.
- Brüne M, Schaub D (2012) Mental state attribution in schizophrenia: what distinguishes patients with "poor" from patients with "fair" mentalising skills? *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 27:358-364.
- Brüne M, Abdel-Hamid M, Lehmkamper C, Sonntag C (2007) Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophrenia research* 92:151-159.
- Brüne M, Schaub D, Juckel G, Langdon R (2010) Social skills and behavioral problems in schizophrenia: The role of mental state attribution, neurocognition and clinical symptomatology. *Psychiatry Res.*
- Brüne M, Lissek S, Fuchs N, Witthaus H, Peters S, Nicolas V, Juckel G, Tegenthoff M (2008) An fMRI study of theory of mind in schizophrenic patients with "passivity" symptoms. *Neuropsychologia* 46:1992-2001.
- Brüne M, Ozgurdal S, Ansorge N, von Reventlow HG, Peters S, Nicolas V, Tegenthoff M, Juckel G, Lissek S (2011) An fMRI study of "theory of mind" in at-risk states of psychosis: comparison with manifest schizophrenia and healthy controls. *NeuroImage* 55:329-337.
- Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Decety J (2000) A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *NeuroImage* 11:157-166.
- Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Decety J (2003) Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia* 41:1574-1582.
- Brunet-Gouet E, Decety J (2006) Social brain dysfunctions in schizophrenia: A review of neuroimaging studies. 148:75-92.
- Buccino G, Binkofski F, Riggio L (2004) The mirror neuron system and action recognition. *Brain and language* 89:370-376.
- Buchsbaum BR, Greer S, Chang WL, Berman KF (2005) Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin card-sorting task and component processes. *Hum Brain Mapp* 25:35-45.
- Bush G, Luu P, Posner MI (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4:215-222.
- Bzdok D, Langner R, Schilbach L, Engemann DA, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB (2013) Segregation of the human medial prefrontal cortex in social cognition. *Frontiers in human neuroscience* 7:232.
- Cabeza R, Nyberg L (2000) Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Curr Opin Neurol* 13:415-421.
- Calarge C, Andreasen NC, O'Leary DS (2003) Visualizing how one brain understands another: a PET study of theory of mind. *The American journal of psychiatry* 160:1954-1964.
- Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR (2000) Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral cortex* 10:1078-1092.
- Cannon TD, Bearden CE, Hollister JM, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T (2000) Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull* 26:379-393.
- Caputi M, Lecce S, Pagnin A, Banerjee R (2012) Longitudinal effects of theory of mind on later peer relations: the role of prosocial behavior. *Developmental psychology* 48:257-270.
- Carpendale JIM, Lewis C (2004) Constructing an understanding of mind: The development of children's social understanding within social interaction. *Behavioral and Brain Sciences* 27:79-96.
- Carrington SJ, Bailey AJ (2009) Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Human Brain Mapping* 30:2313-2335.

- Carter CS, van Veen V (2007) Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci* 7:367-379.
- Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD (1998) Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 155:1285-1287.
- Caspers S, Zilles K, Laird AR, Eickhoff SB (2010) ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *NeuroImage* 50:1148-1167.
- Castelli F, Frith C, Happe F, Frith U (2002) Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* 125:1839-1849.
- Cattapan-Ludewig K, Krebs S, Kunz H, Bridler (2012) Medikamentöse Therapie der Schizophrenie. *Schweizerisches Medizin Forum* 112:189-193.
- Chakos MH, Schobel SA, Gu H, Gerig G, Bradford D, Charles C, Lieberman JA (2005) Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 186:26-31.
- Chikazoe J, Konishi S, Asari T, Jimura K, Miyashita Y (2007) Activation of right inferior frontal gyrus during response inhibition across response modalities. *Journal of cognitive neuroscience* 19:69-80.
- Chung YS, Kang DH, Shin NY, Yoo SY, Kwon JS (2008) Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia research* 99:111-118.
- Ciaramidaro A, Adenzato M, Enrici I, Erk S, Pia L, Bara BG, Walter H (2007) The intentional network: how the brain reads varieties of intentions. *Neuropsychologia* 45:3105-3113.
- Combs DR, Adams SD, Penn DL, Roberts D, Tiegreen J, Stem P (2007) Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: preliminary findings. *Schizophrenia research* 91:112-116.
- Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:201-215.
- Corcoran R, Mercer G, Frith CD (1995) Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Schizophrenia research* 17:5-13.
- Corcoran R, Cahill C, Frith CD (1997) The appreciation of visual jokes in people with schizophrenia: a study of 'mentalizing' ability. *Schizophrenia research* 24:319-327.
- Cornblatt BA, Carrion RE, Addington J, Seidman L, Walker EF, Cannon TD, Cadenhead KS, McGlashan TH, Perkins DO, Tsuang MT, Woods SW, Heinssen R, Lencz T (2012) Risk factors for psychosis: impaired social and role functioning. *Schizophrenia bulletin* 38:1247-1257.
- Couture SM, Penn DL, Roberts DL (2006) The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 32 Suppl 1:S44-63.
- Crow TJ, Ball J, Bloom SR, Brown R, Bruton CJ, Colter N, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG, Roberts GW (1989) Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Archives of general psychiatry* 46:1145-1150.
- Cuesta MJ, Peralta V (1995) Psychopathological dimensions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 21:473-482.
- Cutting AL, Dunn J (2002) The cost of understanding other people: social cognition predicts young children's sensitivity to criticism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 43:849-860.
- D'Argembeau A, Ruby P, Collette F, Degueldre C, Balteau E, Luxen A, Maquet P, Salmon E (2007) Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *Journal of cognitive neuroscience* 19:935-944.

- D'Esposito M (2007) From cognitive to neural models of working memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 362:761-772.
- Das P, Lagopoulos J, Coulston C, Henderson A, Malhi G (2012) Mentalizing impairment in schizophrenia: A functional MRI study. *Schizophrenia research* 134:158-164.
- Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M (1999) Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 156:1328-1335.
- Davies M, Stone T (1995) *Mental simulations: evaluations and applications*. Oxford: Blackwell.
- Dazzan P, Soulsby B, Mechelli A, Wood SJ, Velakoulis D, Phillips LJ, Yung AR, Chitnis X, Lin A, Murray RM, McGorry PD, McGuire PK, Pantelis C (2011) Volumetric Abnormalities Predating the Onset of Schizophrenia and Affective Psychoses: An MRI Study in Subjects at Ultrahigh Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*.
- de Achaval D, Costanzo EY, Villarreal M, Jauregui IO, Chiodi A, Castro MN, Fahrer RD, Leiguarda RC, Chu EM, Guinjoan SM (2010) Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* 48:1209-1215.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie PuN (2006) *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. In: S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 1: Springer.
- di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (1992) Understanding motor events: a neurophysiological study. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 91:176-180.
- Dickinson D, Ragland JD, Gold J, Gur R (2008) General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biological psychiatry* 64:823-827.
- Dodds CM, Morein-Zamir S, Robbins TW (2011) Dissociating inhibition, attention, and response control in the frontoparietal network using functional magnetic resonance imaging. *Cerebral cortex* 21:1155-1165.
- Döhnell K, Schuwerk T, Meinhardt J, Sodian B, Hajak G, Sommer M (2012) Functional activity of the right temporo-parietal junction and of the medial prefrontal cortex associated with true and false belief reasoning. *NeuroImage* 60:1652-1661.
- Doody GA, Gotz M, Johnstone EC, Frith CD, Owens DG (1998) Theory of mind and psychoses. *Psychol Med* 28:397-405.
- Drury VM, Robinson EJ, Birchwood M (1998) 'Theory of mind' skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol Med* 28:1101-1112.
- du Boisgueheneuc F, Levy R, Volle E, Seassau M, Duffau H, Kinkingnehun S, Samson Y, Zhang S, Dubois B (2006) Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain* 129:3315-3328.
- Dumontheil I, Apperly IA, Blakemore SJ (2010) Online usage of theory of mind continues to develop in late adolescence. *Dev Sci* 13:331-338.
- Duñó R, Pousa E, Miguélez M, Montalvo I, Suarez D, Tobeña A (2009) Suicidality Connected with Mentalizing Anomalies in Schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1167:207-211.
- Eastvold AD, Heaton RK, Cadenhead KS (2007) Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophrenia research* 93:266-277.
- Elkhazen C, Chauchot F, Canceil O, Krebs MO, Bayle FJ (2003) Prodromal symptoms of schizophrenia. *L'Encephale* 29:469-477.
- Ellison-Wright I, Bullmore E (2009) Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia research* 108:3-10.
- Elvevag B, Goldberg TE (2000) Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology* 14:1-21.
- Ettinger U, Chitnis XA, Kumari V, Fannon DG, Sumich AL, O'Ceallaigh S, Doku VC, Sharma T (2001) Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis. *The American journal of psychiatry* 158:116-118.

- Fadiga L, Craighero L, Destro MF, Finos L, Cotillon-Williams N, Smith AT, Castiello U (2006) Language in shadow. *Social neuroscience* 1:77-89.
- Falkai P (2008) Diagnose, Ätiologie und Neuropathophysiologie der Schizophrenie. In: Kircher, T., Gauggel, S. *Neuropsychologie der Schizophrenie* (S. 36-44). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L (2011) The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 35:573-588.
- Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti M, Clare L (2005) A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychology Review* 15:73-95.
- Fletcher PC, Happe F, Frith U, Baker SC, Dolan RJ, Frackowiak RSJ, Frith CD (1995) Other minds in the brain: a functional imaging study of 'theory of mind' in story comprehension. *Cognition* 57:109-128.
- Floden D, Stuss DT (2006) Inhibitory control is slowed in patients with right superior medial frontal damage. *J Cogn Neurosci* 18:1843-1849.
- Fogassi L, Ferrari PF, Gesierich B, Rozzi S, Chersi F, Rizzolatti G (2005) Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science* 308:662-667.
- Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET (2012) Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *NeuroImage* 62:2296-2314.
- Fornito A, Yucel M, Patti J, Wood SJ, Pantelis C (2009) Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophrenia research* 108:104-113.
- Förstl H (2007) *Theory of Mind. Neurobiologie und Psychologie sozialen Verhaltens*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Fournier NM, Calverley KL, Wagner JP, Pooch JL, Crossley M (2008) Impaired social cognition 30 years after hemispherectomy for intractable epilepsy: the importance of the right hemisphere in complex social functioning. *Epilepsy & behavior : E&B* 12:460-471.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ (1994) Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2:189-210.
- Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R (1998) Event-related fMRI: characterizing differential responses. *NeuroImage* 7:30-40.
- Frith CD (2004) Schizophrenia and theory of mind. *Psychol Med* 34:385-389.
- Frith CD, Corcoran R (1996) Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med* 26:521-530.
- Frith U, Frith CD (2003) Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 358:459-473.
- Frith U, Morton J, Leslie AM (1991) The cognitive basis of a biological disorder: autism. *Trends in neurosciences* 14:433-438.
- Fu CH, Suckling J, Williams SC, Andrew CM, Vythelingum GN, McGuire PK (2005) Effects of psychotic state and task demand on prefrontal function in schizophrenia: an fMRI study of overt verbal fluency. *The American journal of psychiatry* 162:485-494.
- Gallagher HL, Frith CD (2003) Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in Cognitive Sciences* 7:77-83.
- Gallagher HL, Happe F, Brunswick N, Fletcher PC, Frith U, Frith CD (2000) Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia* 38:11-21.
- Gallese V, Goldman A (1998) Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends in Cognitive Sciences* 2:493-501.
- Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (1996) Action recognition in the premotor cortex. *Brain : a journal of neurology* 119 (Pt 2):593-609.

- Garavan H, Hester R, Murphy K, Fassbender C, Kelly C (2006) Individual differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control. *Brain research* 1105:130-142.
- Geva S, Jones PS, Crinion JT, Price CJ, Baron JC, Warburton EA (2011) The neural correlates of inner speech defined by voxel-based lesion-symptom mapping. *Brain : a journal of neurology* 134:3071-3082.
- Gilbert SJ, Simons JS, Frith CD, Burgess PW (2006a) Performance-related activity in medial rostral prefrontal cortex (area 10) during low-demand tasks. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 32:45-58.
- Gilbert SJ, Spengler S, Simons JS, Steele JD, Lawrie SM, Frith CD, Burgess PW (2006b) Functional Specialization within Rostral Prefrontal Cortex (Area 10): A Meta-analysis. *Journal of cognitive neuroscience* 18:932-948.
- Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, Bullmore E, Fox PT (2008) Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biological psychiatry* 64:774-781.
- Gobbini MI, Koralek AC, Bryan RE, Montgomery KJ, Haxby JV (2007) Two Takes on the Social Brain: A Comparison of Theory of Mind Tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience* 19:1803-1814.
- Goghari VM, Lang DJ, Flynn SW, Mackay AL, Honer WG (2005) Smaller corpus callosum subregions containing motor fibers in schizophrenia. *Schizophrenia research* 73:59-68.
- Gooding DC, Pflum MJ (2010) Theory of Mind and psychometric schizotypy. *Psychiatry Res.*
- Green MF, Kern RS, Heaton RK (2004) Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia research* 72:41-51.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J (2000) Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the "Right Stuff"? *Schizophrenia Bulletin* 26:119-136.
- Green MF, Bearden CE, Cannon TD, Fiske AP, Helleman GS, Horan WP, Kee K, Kern RS, Lee J, Sergi MJ, Subotnik KL, Sugar CA, Ventura J, Yee CM, Nuechterlein KH (2012) Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophrenia bulletin* 38:854-864.
- Greig TC, Bryson GJ, Bell MD (2004) Theory of mind performance in schizophrenia: diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *J Nerv Ment Dis* 192:12-18.
- Grezes J, Decety J (2001) Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Human brain mapping* 12:1-19.
- Grezes J, Frith CD, Passingham RE (2004) Inferring false beliefs from the actions of oneself and others: an fMRI study. *NeuroImage* 21:744-750.
- Grezes J, Armony JL, Rowe J, Passingham RE (2003) Activations related to "mirror" and "canonical" neurones in the human brain: an fMRI study. *NeuroImage* 18:928-937.
- Guaiana G, Tyson P, Roberts K, Mortimer A (2007) Negative symptoms and not cognition predict social functioning among patients with schizophrenia. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 158:25-31.
- Happe F, Brownell H, Winner E (1999) Acquired 'theory of mind' impairments following stroke. *Cognition* 70:211-240.
- Happe FG (1994) An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism Dev Disord* 24:129-154.
- Hardy-Baylé MC (1994) Organisation de l'action, phénomènes de conscience et représentation mentale de l'action chez des schizophrènes Le Chesnay, FRANCE: Actualités psychiatriques.

- Harrington L, Siegert RJ, McClure J (2005a) Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cogn Neuropsychiatry* 10:249-286.
- Harrington L, Langdon R, Siegert RJ, McClure J (2005b) Schizophrenia, theory of mind, and persecutory delusions. *Cogn Neuropsychiatry* 10:87-104.
- Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV (2001) Stability and Course of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58:24-32.
- Heckers S, Konradi C (2010) Hippocampal pathology in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 4:529-553.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12:426-445.
- Herold R, Tenyi T, Lenard K, Trixler M (2002) Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol Med* 32:1125-1129.
- Herold R, Feldmann A, Simon M, Tenyi T, Kover F, Nagy F, Varga E, Fekete S (2009) Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiatr Scand* 119:199-208.
- Higashima M, Kawasaki Y, Urata K, Sakai N, Nagasawa T, Koshino Y, Sumiya H, Tonami N, Tsuji S, Matsuda H (2000) Regional cerebral blood flow in male schizophrenic patients performing an auditory discrimination task. *Schizophrenia research* 42:29-39.
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ (2004) Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 110:243-256.
- Hirao K, Miyata J, Fujiwara H, Yamada M, Namiki C, Shimizu M, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T (2008) Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Schizophrenia research* 105:165-174.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE (2005) Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *The American journal of psychiatry* 162:2233-2245.
- Horan WP, Kern RS, Shokat-Fadai K, Sergi MJ, Wynn JK, Green MF (2009) Social cognitive skills training in schizophrenia: an initial efficacy study of stabilized outpatients. *Schizophrenia research* 107:47-54.
- Horan WP, Green MF, DeGroot M, Fiske A, Hellemann G, Kee K, Kern RS, Lee J, Sergi MJ, Subotnik KL, Sugar CA, Ventura J, Nuechterlein KH (2012) Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophrenia bulletin* 38:865-872.
- Hughes C, Leekam S (2004) What are the Links Between Theory of Mind and Social Relations? Review, Reflections and New Directions for Studies of Typical and Atypical Development. *Social Development* 13:590-619.
- Hughes C, Ensor R, Marks A (2011) Individual differences in false belief understanding are stable from 3 to 6 years of age and predict children's mental state talk with school friends. *Journal of experimental child psychology* 108:96-112.
- Hughes C, Adlam A, Happe F, Jackson J, Taylor A, Caspi A (2000) Good test--retest reliability for standard and advanced false-belief tasks across a wide range of abilities. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 41:483-490.
- Hur JW, Byun MS, Shin NY, Shin YS, Kim SN, Jang JH, Kwon JS (2013) General intellectual functioning as a buffer against theory-of-mind deficits in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia research* 149:83-87.
- Hynes CA, Baird AA, Grafton ST (2006) Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia* 44:374-383.
- Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G (1999) Cortical mechanisms of human imitation. *Science* 286:2526-2528.

- Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V, Buccino G, Mazziotta JC, Rizzolatti G (2005) Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS biology* 3:e79.
- Ingvar DH, Franzén G (1974) Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 50:425-462.
- Irani F, Platek SM, Panyavin IS, Calkins ME, Kohler C, Siegel SJ, Schachter M, Gur RE, Gur RC (2006) Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophrenia research* 88:151-160.
- Jäncke L, Heuer H, Rösler R, Tack WH (2005) Methoden in der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften. Stuttgart: Kohlhammer.
- Janssen I, Krabbendam L, Jolles J, van Os J (2003) Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand* 108:110-117.
- Javitt DC (2010) Glutamatergic theories of schizophrenia. *The Israel journal of psychiatry and related sciences* 47:4-16.
- Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM (2002) Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *NeuroImage* 17:880-889.
- Jolliffe T, Baron-Cohen S (1999) The Strange Stories Test: a replication with high-functioning adults with autism or Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 29:395-406.
- Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M (1994) Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344:1398-1402.
- Jung WH, Jang JH, Byun MS, An SK, Kwon JS (2010) Structural brain alterations in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review of magnetic resonance imaging studies and future directions. *J Korean Med Sci* 25:1700-1709.
- Kaland N, Moller-Nielsen A, Callesen K, Mortensen EL, Gottlieb D, Smith L (2002) A new 'advanced' test of theory of mind: evidence from children and adolescents with Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 43:517-528.
- Kalbe E, Schlegel M, Sack AT, Nowak DA, Dafotakis M, Bangard C, Brand M, Shamay-Tsoory S, Onur OA, Kessler J (2010) Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex* 46:769-780.
- Kasper S, Volz HP (2008) *Psychiatrie und Psychotherapie compact: Das gesamte Facharztwissen* (2. überarb. Aufl.): Stuttgart.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr bulletin* 13:261-276.
- Kayser N, Sarfati Y, Besche C, Hardy-Bayle MC (2006) Elaboration of a rehabilitation method based on a pathogenetic hypothesis of "theory of mind" impairment in schizophrenia. *Neuropsychol Rehabil* 16:83-95.
- Keefe RSE, Perkins DO, Gu H, Zipursky RB, Christensen BK, Lieberman JA (2006) A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophrenia research* 88:26-35.
- Keenan JP, Rubio J, Racioppi C, Johnson A, Barnacz A (2005) The right hemisphere and the dark side of consciousness. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 41:695-704; discussion 731-694.
- Kellermann T, Stöcker T, Shah NJ (2008) Methodik der funktionellen Magnetresonanztomographie. In: Kircher, T., Gauggel, S. *Neuropsychologie der Schizophrenie*. Heidelberg: Springer.
- Kelly AM, Hester R, Murphy K, Javitt DC, Foxe JJ, Garavan H (2004) Prefrontal-subcortical dissociations underlying inhibitory control revealed by event-related fMRI. *Eur J Neurosci* 19:3105-3112.
- Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS (2004) Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 303:1023-1026.

- Keshavan MS, Kulkarni S, Bhojraj T, Francis A, Diwadkar V, Montrose DM, Seidman LJ, Sweeney J (2010) Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. *Front Hum Neurosci* 3:62.
- Kettle JW, O'Brien-Simpson L, Allen NB (2008) Impaired theory of mind in first-episode schizophrenia: comparison with community, university and depressed controls. *Schizophrenia research* 99:96-102.
- Kim HS, Shin NY, Jang JH, Kim E, Shim G, Park HY, Hong KS, Kwon JS (2011) Social cognition and neurocognition as predictors of conversion to psychosis in individuals at ultra-high risk. *Schizophrenia research* 130:170-175.
- Kim MA, Tura E, Potkin SG, Fallon JH, Manoach DS, Calhoun VD, Turner JA (2010) Working memory circuitry in schizophrenia shows widespread cortical inefficiency and compensation. *Schizophrenia research* 117:42-51.
- Knecht S, Drager B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Floel A, Ringelstein EB, Henningsen H (2000) Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain : a journal of neurology* 123 Pt 12:2512-2518.
- Kobayashi C, Glover GH, Temple E (2007) Children's and adults' neural bases of verbal and nonverbal 'theory of mind'. *Neuropsychologia* 45:1522-1532.
- Koelkebeck K, Pedersen A, Suslow T, Kueppers KA, Arolt V, Ohrmann P (2010) Theory of Mind in first-episode schizophrenia patients: correlations with cognition and personality traits. *Schizophrenia research* 119:115-123.
- Kondo H, Osaka N, Osaka M (2004) Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting. *NeuroImage* 23:670-679.
- Konrad K (1958) Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. Stuttgart: Thieme.
- Kosmidis MH, Giannakou M, Garyfallos G, Kiosseoglou G, Bozikas VP (2011) The Impact of Impaired "Theory of Mind" on Social Interactions in Schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*:1-11.
- Kraepelin E (1896) Psychiatrie - Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte (5. vollst. umgearb. Aufl.). Leipzig: Barth.
- Kucharska-Pietura K, Mortimer A (2013) Can antipsychotics improve social cognition in patients with schizophrenia? *CNS drugs* 27:335-343.
- Kurtz MM (2005) Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia research* 74:15-26.
- Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ, Frangou S (2008) Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 23:255-273.
- Langdon R, Coltheart M (1999) Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition* 71:43-71.
- Langdon R, Coltheart M (2004) Recognition of metaphor and irony in young adults: the impact of schizotypal personality traits. *Psychiatry Res* 125:9-20.
- Langdon R, Ward P (2009) Taking the perspective of the other contributes to awareness of illness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 35:1003-1011.
- Largo RH (2007) Babyjahre. München: Piper.
- Lautenbacher S (2008) Negativsymptomatik - Psychologie. In: Kircher, T., Gauggel, S. Neuropsychologie der Schizophrenie. Heidelberg: Springer.
- Lawrie SM, Abukmeil SS (1998) Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 172:110-120.
- Lee J, Quintana J, Nori P, Green MF (2011) Theory of mind in schizophrenia: Exploring neural mechanisms of belief attribution. *Social Neuroscience* 6:569-581.
- Leslie AM (1987) Pretense and representation: The origins of "theory of mind". *Psychological Review* 94(4):412-426.
- Leslie AM (1994) Pretending and believing: issues in the theory of ToMM. *Cognition* 50:211-238.
- Leslie AM, Friedman O, German TP (2004) Core mechanisms in "theory of mind". *Trends Cogn Sci* 8:528-533.

- Leslie AM, German TP, Polizzi P (2005) Belief-desire reasoning as a process of selection. *Cogn Psychol* 50:45-85.
- Liddle PF (1987) The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 151:145-151.
- Liddle PF (2000) Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum* 400:11-16.
- Liddle PF, Kiehl KA, Smith AM (2001) Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp* 12:100-109.
- Lincoln TM, Mehl S, Kesting ML, Rief W (2011) Negative symptoms and social cognition: identifying targets for psychological interventions. *Schizophrenia bulletin* 37 Suppl 2:S23-32.
- Logie RH, D'Esposito M (2007) Working memory in the brain. *Cortex* 43:1-4.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412:150-157.
- Luria AR (1961) Speech and the regulation of normal and abnormal behavior. New York.
- MacDonald AW, 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2000) Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288:1835-1838.
- Mäki P, Veijola J, Jones PB, Murray GK, Koponen H, Tienari P, Miettunen J, Tanskanen P, Wahlberg KE, Koskinen J, Lauronen E, Isohanni M (2005) Predictors of schizophrenia - a review. *British medical bulletin* 73-74:1-15.
- Manoach DS (2003) Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia research* 60:285-298.
- Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Rauch SL (2000) Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological psychiatry* 48:99-109.
- Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ (2009) Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 10:141-152.
- Mar RA (2011) The Neural Bases of Social Cognition and Story Comprehension. *Annual Review of Psychology* 62:103-134.
- Marjoram D, Job DE, Whalley HC, Gountouna VE, McIntosh AM, Simonotto E, Cunningham-Owens D, Johnstone EC, Lawrie S (2006) A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *NeuroImage* 31:1850-1858.
- Mazza M, De Risio A, Surian L, Roncone R, Casacchia M (2001) Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophrenia research* 47:299-308.
- Mazza M, De Risio A, Tozzini C, Roncone R, Casacchia M (2003) Machiavellianism and Theory of Mind in people affected by schizophrenia. *Brain Cogn* 51:262-269.
- Mazza M, Costagliola C, Di Michele V, Magliani V, Pollice R, Ricci A, Di Giovanbattista E, Roncone R, Casacchia M, Galzio RJ (2007) Deficit of social cognition in subjects with surgically treated frontal lobe lesions and in subjects affected by schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257:12-22.
- McGuire PK, Silbersweig DA, Wright I, Murray RM, Frackowiak RS, Frith CD (1996) The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 169:148-159.
- Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Gaser C, Bottlender R, Schmitt GJ, McGuire P, Decker P, Burgermeister B, Born C, Reiser M, Moller HJ (2008a) Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis: a voxel-based morphometric study. *Schizophrenia research* 102:150-162.
- Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Bottlender R, Scheuerecker J, Jager M, Teipel SJ, Holzinger S, Frodl T, Preuss U, Schmitt G, Burgermeister B, Reiser M, Born C,

- Moller HJ (2008b) Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophrenia research* 104:44-60.
- Meltzoff AN (1999) Origins of theory of mind, cognition and communication. *Journal of Communication Disorders* 32:251-269.
- Menon V, Adleman NE, White CD, Glover GH, Reiss AL (2001) Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp* 12:131-143.
- Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ (2009) Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology* 23:315-336.
- Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167-202.
- Mitchell JP, Banaji MR, Macrae CN (2005) The link between social cognition and self-referential thought in the medial prefrontal cortex. *Journal of cognitive neuroscience* 17:1306-1315.
- Mitchell JP, Macrae CN, Banaji MR (2006) Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron* 50:655-663.
- Mitchley NJ, Barber J, Gray JM, Brooks DN, Livingston MG (1998) Comprehension of irony in Schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 3:127-138.
- Mizrahi R, Korostil M, Starkstein SE, Zipursky RB, Kapur S (2007) The effect of antipsychotic treatment on Theory of Mind. *Psychol Med* 37:595-601.
- Modinos G, Renken R, Shamay-Tsoory SG, Ormel J, Aleman A (2010) Neurobiological correlates of theory of mind in psychosis proneness. *Neuropsychologia* 48:3715-3724.
- Mohanty A, Engels AS, Herrington JD, Heller W, Ho MH, Banich MT, Webb AG, Warren SL, Miller GA (2007) Differential engagement of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function. *Psychophysiology* 44:343-351.
- Molina V, Sanz J, Reig S, Martinez R, Sarramea F, Luque R, Benito C, Gisbert JD, Pascau J, Desco M (2005) Hypofrontality in men with first-episode psychosis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 186:203-208.
- Möller HJ, Laux G, Deister A (2005) *Psychiatrie und Psychotherapie* (3. überarbeitete Auflage). Stuttgart: Thieme.
- Montag C, Neuhaus K, Lehmann A, Kruger K, Dziobek I, Heekeren HR, Heinz A, Gallinat J (2012) Subtle deficits of cognitive theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262:217-226.
- Montag C, Dziobek I, Richter IS, Neuhaus K, Lehmann A, Sylla R, Heekeren HR, Heinz A, Gallinat Jr (2011) Different aspects of theory of mind in paranoid schizophrenia: Evidence from a video-based assessment. *Psychiatry Research* 186:203-209.
- Morey RA, Inan S, Mitchell TV, Perkins DO, Lieberman JA, Belger A (2005) Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Arch Gen Psychiatry* 62:254-262.
- Moritz S, Woodward TS (2007) Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention. *Current opinion in psychiatry* 20:619-625.
- Mulert C, Menzinger E, Leicht G, Pogarell O, Hegerl U (2005) Evidence for a close relationship between conscious effort and anterior cingulate cortex activity. *Int J Psychophysiol* 56:65-80.
- Mulert C, Seifert C, Leicht G, Kirsch V, Ertl M, Karch S, Moosmann M, Lutz J, Moller HJ, Hegerl U, Pogarell O, Jager L (2008) Single-trial coupling of EEG and fMRI reveals the involvement of early anterior cingulate cortex activation in effortful decision making. *NeuroImage* 42:158-168.
- Nagy G (2010) *Theory of Mind, Wahn und Schizophrenie (Studienarbeit)*. Heidelberg.

- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ (1998) Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 55:433-440.
- Nuechterlein KH, Dawson ME (1984) A Heuristic Vulnerability/Stress Model of Schizophrenic Episodes. *Schizophr Bull* 10:300-312.
- Oertel-Knöchel V, Linden DE (2011) Cerebral asymmetry in schizophrenia. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 17:456-467.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87:9868-9872.
- Ohnishi T, Moriguchi Y, Matsuda H, Mori T, Hirakata M, Imabayashi E, Hirao K, Nemoto K, Kaga M, Inagaki M, Yamada M, Uno A (2004) The neural network for the mirror system and mentalizing in normally developed children: an fMRI study. *Neuroreport* 15:1483-1487.
- Orr JM, Weissman DH (2009) Anterior cingulate cortex makes 2 contributions to minimizing distraction. *Cereb Cortex* 19:703-711.
- Owen AM (1997) The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 9:1329-1339.
- Palmer B, Dawes S, Heaton R (2009) What Do We Know About Neuropsychological Aspects Of Schizophrenia? *Neuropsychology Review* 19:365-384.
- Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F, Catarineu S, Gonzalez-Monclus E (1998) The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biological psychiatry* 44:787-790.
- Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M (2001) Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 14:1405-1411.
- Paus T, Koski L, Caramanos Z, Westbury C (1998) Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: a review of 107 PET activation studies. *Neuroreport* 9:R37-47.
- Pentarakis AD, Stefanis NC, Stahl D, Theleritis C, Touloupoulou T, Roukas D, Kaliora SC, Chatzimanolis I, Smyrnis N, Russell T, Kravariti E, Murray RM (2012) Theory of Mind as a potential trait marker of schizophrenia: a family study. *Cognitive neuropsychiatry* 17:64-89.
- Perez-Iglesias R, Tordesillas-Gutierrez D, Barker GJ, McGuire PK, Roiz-Santianez R, Mata I, de Lucas EM, Quintana F, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B (2010) White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging. *NeuroImage* 49:199-204.
- Perner J (1991) *Understanding the representational mind*. Cambridge: The MIT Press.
- Perner J, Aichhorn M, Kronbichler M, Staffen W, Ladurner G (2006) Thinking of mental and other representations: the roles of left and right temporo-parietal junction. *Social neuroscience* 1:245-258.
- Peterson C, Slaughter V, Paynter J (2007) Social maturity and theory of mind in typically developing children and those on the autism spectrum. *Journal of child psychology and psychiatry and allied disciplines* 48:1243-1250.
- Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechelli A (2011) Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neuroscience and biobehavioral reviews* 35:1110-1124.
- Pickup G (2008) Relationship between Theory of Mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology* 41:206-213.
- Pickup GJ, Frith CD (2001) Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med* 31:207-220.

- Pijnenborg GH, Withaar FK, Evans JJ, van den Bosch RJ, Timmerman ME, Brouwer WH (2009) The predictive value of measures of social cognition for community functioning in schizophrenia: implications for neuropsychological assessment. *J Int Neuropsychol Soc* 15:239-247.
- Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman J (2003) Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 160:815-824.
- Postle BR, Berger JS, Taich AM, D'Esposito M (2000) Activity in human frontal cortex associated with spatial working memory and saccadic behavior. *Journal of cognitive neuroscience* 12 Suppl 2:2-14.
- Potkin SG, Turner JA, Brown GG, McCarthy G, Greve DN, Glover GH, Manoach DS, Belger A, Diaz M, Wible CG, Ford JM, Mathalon DH, Gollub R, Lauriello J, O'Leary D, van Erp TG, Toga AW, Preda A, Lim KO (2009) Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: the FBIRN study. *Schizophrenia bulletin* 35:19-31.
- Pousa E, Ruiz AI, David AS (2008a) Mentalising impairment as a trait marker of schizophrenia? *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 192:312; author reply 312.
- Pousa E, Duno R, Brebion G, David AS, Ruiz AI, Obiols JE (2008b) Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Res* 158:1-10.
- Pousa E, Duno R, Blas Navarro J, Ruiz AI, Obiols JE, David AS (2008c) Exploratory study of the association between insight and Theory of Mind (ToM) in stable schizophrenia patients. *Cogn Neuropsychiatry* 13:210-232.
- Premack D, Woodruff G (1978) Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences* 4:515-629.
- Ramsey NF, Koning HA, Welles P, Cahn W, van der Linden JA, Kahn RS (2002) Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain* 125:1793-1807.
- Randall F, Corcoran R, Day JC, Bentall RP (2003) Attention, theory of mind, and causal attributions in people with persecutory delusions: A preliminary investigation. *Cogn Neuropsychiatry* 8:287-294.
- Razza RA, Blair C (2009) Associations among false-belief understanding, executive function, and social competence: A longitudinal analysis. *Journal of Applied Developmental Psychology* 30:332-343.
- Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S (2004) The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 306:443-447.
- Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror-neuron system. *Annual review of neuroscience* 27:169-192.
- Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V (2001) Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature reviews Neuroscience* 2:661-670.
- Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (1996) Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain research Cognitive brain research* 3:131-141.
- Roncone R, Falloon IR, Mazza M, De Risio A, Pollice R, Necozone S, Morosini P, Casacchia M (2002) Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits? *Psychopathology* 35:280-288.
- Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A (2005) Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 15:399-409.
- Rotarska-Jagiela A, Schonmeyer R, Oertel V, Haenschel C, Vogeley K, Linden DE (2008) The corpus callosum in schizophrenia-volume and connectivity changes affect specific regions. *NeuroImage* 39:1522-1532.
- Rothmayr C, Sodian B, Hajak G, Dohnel K, Meinhardt J, Sommer M (2011) Common and distinct neural networks for false-belief reasoning and inhibitory control. *NeuroImage* 56:1705-1713.

- Rottschy C, Langner R, Dogan I, Reetz K, Laird AR, Schulz JB, Fox PT, Eickhoff SB (2012) Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage* 60:830-846.
- Rubia K, Russell T, Bullmore ET, Soni W, Brammer MJ, Simmons A, Taylor E, Andrew C, Giampietro V, Sharma T (2001) An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophrenia research* 52:47-55.
- Russell TA, Rubia K, Bullmore ET, Soni W, Suckling J, Brammer MJ, Simmons A, Williams SC, Sharma T (2000) Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *The American journal of psychiatry* 157:2040-2042.
- Samson D, Apperly IA, Kathirgamanathan U, Humphreys GW (2005) Seeing it my way: a case of a selective deficit in inhibiting self-perspective. *Brain : a journal of neurology* 128:1102-1111.
- Sarfati Y, Hardy-Bayle MC (1999) How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol Med* 29:613-620.
- Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Besche C, Widlocher D (1997) Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophrenia research* 25:199-209.
- Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Brunet E, Widlocher D (1999) Investigating theory of mind in schizophrenia: influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophrenia research* 37:183-190.
- Saxe R, Kanwisher N (2003) People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *NeuroImage* 19:1835-1842.
- Saxe RR, Whitfield-Gabrieli S, Scholz J, Pelphrey KA (2009) Brain regions for perceiving and reasoning about other people in school-aged children. *Child development* 80:1197-1209.
- Schenkel LS, Spaulding WD, Silverstein SM (2005) Poor premorbid social functioning and theory of mind deficit in schizophrenia: evidence of reduced context processing? *J Psychiatr Res* 39:499-508.
- Schiffman J, Lam CW, Jiwatram T, Ekstrom M, Sorensen H, Mednick S (2004) Perspective-taking deficits in people with schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Psychol Med* 34:1581-1586.
- Schneider K (2007) *Klinische Psychopathologie. Mit einem aktualisierten und erweiterten Kommentar von Gerd Huber und Gisela Gross* (15. Auflage). Stuttgart: Thieme.
- Sewell RA, Ranganathan M, D'Souza DC (2009) Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Psychiatry* 21:152-162.
- Shamay-Tsoory SG, Shur S, Barcai-Goodman L, Medlovich S, Harari H, Levkovitz Y (2007) Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry research* 149:11-23.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia research* 49:1-52.
- Shin JK, Malone DT, Crosby IT, Capuano B (2011) Schizophrenia: a systematic review of the disease state, current therapeutics and their molecular mechanisms of action. *Current medicinal chemistry* 18:1380-1404.
- Siegal M, Carrington J, Radel M (1996) Theory of mind and pragmatic understanding following right hemisphere damage. *Brain and language* 53:40-50.
- Silbereisen RK (1995) Soziale Kognition: Entwicklung von sozialem Wissen und Verstehen. In: R. Oerter, L. Montada (Hrsg.), *Entwicklungspsychologie* (S. 823-861). Weinheim: Psychologie VerlagsUnion.
- Singer T (2006) The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neurosci Biobehav Rev* 30:855-863.

- Slomkowski C, Dunn J (1996) Young Children's Understanding of Other People's Beliefs and Feelings and Their Connected Communication With Friends. *Developmental Psychology* 32:442-447.
- Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz RD, Drewe J, Radue EW, McGuire PK, Riecher-Rossler A, Borgwardt SJ (2010) Neuroimaging predictors of transition to psychosis--a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 34:1207-1222.
- So SH, Garety PA, Peters ER, Kapur S (2010) Do antipsychotics improve reasoning biases? A review. *Psychosom Med* 72:681-693.
- Sodian B, Thoermer C (2006) Theory of Mind. In: W. Schneider, B. Sodian (Hrsg.), *Enzyklopädie der Psychologie, Serie V: Entwicklung, Band 2: Kognitive Entwicklung* (S 495-608). Göttingen: Hogrefe.
- Sommer IE, Ramsey NF, Kahn RS (2001) Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study. *Schizophrenia research* 52:57-67.
- Sommer M, Döhl K, Sodian B, Meinhardt J, Thoermer C, Hajak G (2007) Neural correlates of true and false belief reasoning. *NeuroImage* 35:1378-1384.
- Sommer M, Meinhardt J, Eichenmüller K, Sodian B, Döhl K, Hajak G (2010) Modulation of the cortical false belief network during development. *Brain research* 1354:123-131.
- Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, van Engeland H (2007) Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 191:5-13.
- Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA (2006) Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 188:510-518.
- Straube B, Green A, Kircher T (2008) Sprachverständnis - Psychologie. In: Kircher, T., Gauggel, S. *Neuropsychologie der Schizophrenie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Stuss DT, Floden D, Alexander MP, Levine B, Katz D (2001) Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia* 39:771-786.
- Sullivan K, Zaitchik D, Tager-Flusberg H (1994) Preschoolers Can Attribute Second-Order Beliefs. *Developmental Psychology* 30:395-402.
- Swick D, Ashley V, Turken AU (2008) Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC neuroscience* 9:102.
- Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Stuttgart: Thieme.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008) Schizophrenia, "Just the Facts", What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia research* 102:1-18.
- Tanskanen P, Ridler K, Murray GK, Haapea M, Veijola JM, Jaaskelainen E, Miettinen J, Jones PB, Bullmore ET, Isohanni MK (2010) Morphometric brain abnormalities in schizophrenia in a population-based sample: relationship to duration of illness. *Schizophr Bull* 36:766-777.
- Thoma P, Daum I (2005) Neurokognitive Veränderungen und Negativsymptomatik bei schizophrenen Erkrankungen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 73:333-342.
- Trepel M (2004) *Neuroanatomie. Struktur und Funktion* (3. Auflage). München: Elsevier
- Ullsperger M, von Cramon DY (2006) Funktionen frontaler Strukturen. In: Karnath, H.-O., Thier, P. *Neuropsychologie*. Heidelberg: Springer.
- Umla MA, Kohler E, Gallese V, Fogassi L, Fadiga L, Keysers C, Rizzolatti G (2001) I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron* 31:155-165.
- Urbach M, Brunet-Gouet E, Bazin N, Hardy-Bayle MC, Passerieux C (2013) Correlations of theory of mind deficits with clinical patterns and quality of life in schizophrenia. *Frontiers in psychiatry* 4:30.

- van der Meer L, Costafreda S, Aleman A, David AS (2010) Self-reflection and the brain: a theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 34:935-946.
- van der Meer L, Groenewold NA, Pijnenborg M, Aleman A (2013) Psychosis-proneness and neural correlates of self-inhibition in theory of mind. *PLoS one* 8:e67774.
- van der Meer L, Groenewold NA, Nolen WA, Pijnenborg M, Aleman A (2011) Inhibit yourself and understand the other: neural basis of distinct processes underlying Theory of Mind. *NeuroImage* 56:2364-2374.
- Van Overwalle F (2011) A dissociation between social mentalizing and general reasoning. *NeuroImage* 54:1589-1599.
- Van Overwalle F, Baetens K (2009) Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *NeuroImage* 48:564-584.
- Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, Becker H, de Haan L, Dingemans PM, Birchwood M, Patterson P, Salokangas RK, Heinimaa M, Heinz A, Juckel G, von Reventlow HG, French P, Stevens H, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S (2010) Disability in people clinically at high risk of psychosis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 197:278-284.
- Vistolli D, Brunet-Gouet E, Lemoalle A, Hardy-Bayle MC, Passerieux C (2011) Abnormal temporal and parietal magnetic activations during the early stages of theory of mind in schizophrenic patients. *Soc Neurosci* 6:316-326.
- Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M (2006) Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophrenia research* 82:75-88.
- Vogeley K, Bussfeld P, Newen A, Herrmann S, Happe F, Falkai P, Maier W, Shah NJ, Fink GR, Zilles K (2001) Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *NeuroImage* 14:170-181.
- Völlm BA, Taylor AN, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, Deakin JF, Elliott R (2006) Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *NeuroImage* 29:90-98.
- Vygotsky LS (1986) *Thought and language* (Revised Edition): The MIT Press.
- Wager TD, Smith EE (2003) Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:255-274.
- Wager TD, Sylvester CY, Lacey SC, Nee DE, Franklin M, Jonides J (2005) Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *NeuroImage* 27:323-340.
- Walter H, Ciaramidaro A, Adenzato M, Vasic N, Ardito RB, Erk S, Bara BG (2009) Dysfunction of the social brain in schizophrenia is modulated by intention type: an fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 4:166-176.
- Weiss EM, Hofer A, Golaszewski S, Siedentopf C, Felber S, Fleischhacker WW (2006) Language lateralization in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Psychiatry research* 146:185-190.
- Weiße RH (1998) *Grundintelligenztest Skala 2 (CFT-20)*. Göttingen: Hogrefe.
- Weissman DH, Gopalakrishnan A, Hazlett CJ, Woldorff MG (2005) Dorsal anterior cingulate cortex resolves conflict from distracting stimuli by boosting attention toward relevant events. *Cereb Cortex* 15:229-237.
- Wellman HM, Estes D (1986) Early understanding of mental entities: a reexamination of childhood realism. *Child development* 57:910-923.
- Wellman HM, Cross D (2001) Theory of mind and conceptual change. *Child development* 72:702-707.
- Wellman HM, Cross D, Watson J (2001) Meta-analysis of theory-of-mind development: the truth about false belief. *Child development* 72:655-684.
- Whitworth AB, Honeder M, Kremser C, Kemmler G, Felber S, Hausmann A, Wanko C, Wechsorn H, Aichner F, Stuppaeck CH, Fleischhacker WW (1998) Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients. *Schizophrenia research* 31:73-81.

- Wiersma D, Wanderling J, Dragomirecka E, Ganey K, Harrison G, An Der Heiden W, Nienhuis FJ, Walsh D (2000) Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychological medicine* 30:1155-1167.
- Wimmer H, Perner J (1983) Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 13:103-128.
- World Health Organization (1994) ICD-10, Chapter V, Mental and behavioural disorders. In: Tenth revision of the international classification of diseases. Geneva: WHO.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 157:16-25.
- Yin DM, Chen YJ, Sathiyamurthy A, Xiong WC, Mei L (2012) Synaptic dysfunction in schizophrenia. *Advances in experimental medicine and biology* 970:493-516.
- Zaitchik D, Walker C, Miller S, LaViolette P, Feczko E, Dickerson BC (2010) Mental state attribution and the temporoparietal junction: an fMRI study comparing belief, emotion, and perception. *Neuropsychologia* 48:2528-2536.
- Zubin J, Spring B (1977) Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 86:103-126.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (entsprechend der Abbildung 2 aus Sommer et al., 2007):

Gemeinsame Aktivierungsareale für die False-Belief und True-Belief (gelb) sowie spezifische Aktivierungsareale für False-Belief (rot) und True-Belief (grün)21

Abbildung 2: Abfolge der True-Belief- und False-Belief-Bildergeschichte mit entsprechendem zeitlichen Ablauf49

Abbildung 3: Antwortgenauigkeit in Prozent ($M \pm SD$) in der True-Belief- und der False-Belief-Bedingung.....57

Abbildung 4: Durchschnittliche Reaktionszeiten ($\pm SD$) in der True-Belief- und der False-Belief-Bedingung.....58

Abbildung 5: Signifikante Mehraktivierungen (rot-gelb) im Kontrast FB > TB an einem Standardgehirn bei einem voxelbasierten T-Wert von $T > 4$ und korrigiertem p-Value mit $p \leq .05$ auf Clusterebene.....61

Abbildung 6: Mehraktivierung im linken DMPFC (BA 8/32) für den Kontrast FB > TB.....71

Abbildung 7: Mehraktivierung im linken DLPFC (BA 9/8) für den Kontrast FB > TB.....76

Abbildung 8: Mehraktivierung im linken lateralen superioren Frontalkortex (BA 6) für den Kontrast FB > TB.....79

Abbildung 9: Mehraktivierung im linken IFC (BA 45/44, BA 45/47) für den Kontrast FB > TB.....80

8 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	Übersicht der funktionellen Studien zu ToM bei Schizophrenen.....	40
<i>Tabelle 2:</i>	Demographische und klinische Daten der Patienten (n = 13).....	47
<i>Tabelle 3:</i>	Korrelationen zwischen ToM-Bearbeitungsparametern (Antwortgenauigkeit, Reaktionszeit) und PANSS-Werten bzw. Erkrankungsdauer.....	59
<i>Tabelle 4:</i>	Areale mit signifikanten Aktivierungsanstieg für den Kontrast False-Belief > True-Belief.....	60

9 Anhang

Anhang A) Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung

Anhang B) Bogen zur Erfassung der Stammdaten

Anhang C) Informationsblatt zum Versuchablauf

Anhang A)

Einverständniserklärung

Ich habe die Aufklärung über die vorgesehene Untersuchung durchgelesen und verstanden. Meine Fragen sind ausreichend beantwortet worden. Ich bin mit der Durchführung der Untersuchung einverstanden.

Mir ist klar, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist. Mir ist bewußt, dass ich im Falle eines Ablehnens der Untersuchung keine negativen Konsequenzen oder sonstige Nachteile befürchten muss.

Die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen werden eingehalten.

Regensburg, den

Unterschrift Proband/in Patient/in

Unterschrift Untersucher

Unterschrift behandelnder Arzt

Anhang B)

STAMMDATEN

Datum: _____

Studiennr.: _____ Von wem erhoben: _____

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Dat.: _____

Geschlecht: weiblich männlich

Händigkeit: rechts links beides

Familienstand: ledig
in Partnerschaft lebend
verheiratet
geschieden
verwitwet

Schulbildung: Hauptschule
Realschule
(Fach-) Abitur
(Fach-) Hochschule
kein Abschluss
Keine Angabe

Beruf: in Ausbildung
berufstätig
Arbeitslos
Berentet
Keine Angabe

Ausbildungszeit insgesamt in Jahren (Schulzeit + Berufsausbildung/Studium):

Diagnose (inkl. Zusatzdiagnose):

Medikation (inkl. Zusatzmedikation):

Ersterkrankungsalter:

Erkrankungsdauer: Anzahl stationärer Aufenthalte:

Sind Mitglieder Ihrer Familie schon einmal in psychiatrischer Behandlung gewesen?

Großeltern, wenn ja warum: _____

Onkel / Tanten, wenn ja warum: _____

Eltern, wenn ja warum: _____

Geschwister, wenn ja warum: _____

Beteiligung an anderen Studien: _____

Anhang C)



**Zentrum für Emotionen und soziale Kognition
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Regensburg**

Informationsblatt zur funktionellen Kernspintomographie(fMRI):

Sehr geehrte (r) Patient (in) / Proband (in)

Bei Ihnen ist die Durchführung einer bildgebenden Untersuchung mit dem Verfahren der funktionellen Kernspintomographie (fMRI = functional Magnetic Resonance Imaging) vorgesehen. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es möglich, die funktionellen Zentren des Gehirns bildlich darzustellen, der Zentren also, die bei der Bewältigung einer Aufgabe beansprucht werden. Bei der Untersuchung werden Sie aufgefordert, verschiedene Anweisungen gemäß einem vorgegebenen Untersuchungsprotokoll auszuführen. Dabei wechseln Ruhe- und Aktivierungsbedingungen einander ab. Mit Hilfe aufwendiger statistischer Operationen können so die jeweils „arbeitenden“ Hirnregionen ermittelt werden.

Die Kernspintomographie benutzt unschädliche Radiowellen zur Erzeugung der Abbildungen. Es ist erforderlich, dass Sie sich innerhalb des Magnetfeldes eines Kernspintomographen befinden. Eine spezielle Kopfspule fängt die relevanten Signale auf. Mit Hilfe eines Computers werden die empfangenen Signale weiterverarbeitet und zur Erstellung von Bildern verwendet.

Diese MRI-Technik wird weltweit sowohl zur medizinischen Diagnostik als auch zur Forschung eingesetzt und hat sich bestens bewährt. In über 10jähriger Anwendung sind bislang keine schädigenden Wirkungen bekannt geworden. Kontrastmittel werden nicht gespritzt.

Untersuchungsablauf: Die Untersuchung wird mit einem 3 Tesla [magnetische Feldstärke] -Tomographen der Firma Siemens durchgeführt. Mit diesem Gerät werden auch die Bilder zu diagnostischen Zwecken gewonnen. Sie liegen auf einer beweglichen Liege und werden langsam in das Magnetfeld hinein gefahren.

Die Messung wird durch Körperbewegungen empfindlich gestört. Deshalb ist es wichtig, dass Sie während der Untersuchung möglichst ruhig liegen bleiben. Während der Untersuchung treten unterschiedlich laute Klopfgeräusche auf. Ein Kopfhörer wird die auftretende Geräuschbelastung abdämpfen. Sie können sich jederzeit über Mikrophon und Lautsprecher mit dem ableitenden Personal unterhalten.

Die MRI-Untersuchung umfasst eine Messung, in der ihre Gehirnaktivität während des Bearbeitens der experimentellen Fragestellung gemessen (ca. 20 Minuten) wird. Hierzu werden die Bilder aus dem Experiment auf eine Leinwand im Kernspingerät projiziert. Die Bilder auf der Leinwand sehen Sie über einen Spiegel, der an der Kopfspule des Kernspingeräts befestigt ist.

Anschließend wird in einer noch 5-10 Minuten dauernden Messung ein 3-dimensionales Bild Ihres Gehirns erstellt.

Während des Experiments werden Ihnen Bildergeschichten präsentiert, in denen eine Person einen Gegenstand in Anwesenheit einer anderen Person an einem bestimmten Ort platziert. Die Person verlässt den Raum und wenn sie zurückkehrt sucht sie den Gegenstand. Am Ende der Geschichte werden Sie gefragt, ob Sie das Verhalten der Person erwartet hätten oder nicht. Die jeweilige Antwort können Sie mit Hilfe der Tasten einer Tastatur geben. Versuchen Sie hierbei, sich so stark wie möglich in die betreffende Person hinein zu versetzen.

Anschließend werden Sie von den Untersuchern auf die Station zurückgebracht. Bitte nutzen Sie diese Gelegenheit auch mitzuteilen, ob sich ihre Stimmung und ihr Befinden durch die Untersuchung verändert haben. Bitte teilen Sie auch mit, wenn Sie sich nicht wohl oder unter starkem Druck fühlen.

Wichtige Hinweise:

- Die Untersuchung wird mit Hilfe eines Magnetfeldes durchgeführt. Bei der Untersuchung dürfen Sie keine Metallteile mit sich führen, da es sonst zu Unfällen durch fliegende, vom Magnetfeld angezogene Metallgegenstände kommen kann.
- Uhren und Scheckkarten werden durch das angelegte Magnetfeld zerstört bzw. gelöscht. Legen Sie bitte alle metallhaltigen Gegenstände im Wartezimmer ab. Bitte denken Sie auch an: Brille, Ohringe, Haarspangen, Gürtelschnallen, Metallteile an der Kleidung, Kugelschreiber, Schlüssel, Geldmünzen in den Taschen usw. Zahnprothesen sollten entfernt werden. Wenn Sie etwas nicht verstanden oder noch Fragen haben, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!

Einschränkungen:

Die Magnetfelduntersuchung kann bei bestimmten Situationen nicht durchgeführt werden. Um mögliche Risiken zu vermeiden, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen:

Sind durch Operationen oder Unfälle Metallteile in Ihrem Körper vorhanden?
(Metallprothesen, Gefäßklips, Granatsplitter etc.)

Ja Nein

Tragen Sie einen Herzschrittmacher, eine implantierte Medikamentenpumpe oder eine Metalldrahtspirale?

Ja Nein

Sind Sie am Herz oder Kopf operiert worden?

Ja Nein

Für Frauen im gebärfähigen Alter: Besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft?

Ja Nein

Hinweise zur Teilnahme:

Die Untersuchungen werden wissenschaftlich ausgewertet. Die Messungen sind für eine Krankheitsdiagnose nicht unbedingt erforderlich, können dem behandelnden Arzt dennoch wertvolle Erkenntnisse liefern. Diese Ergebnisse werden Ihrem Arzt umgehend mitgeteilt.

Sollten Sie irgendwelche Nebenwirkung verspüren, teilen Sie diese Ihrem behandelnden Arzt oder dem Durchführenden der Untersuchung mit. Die Untersuchung geschieht in Kenntnis Ihres behandelnden Arztes. Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Sie können von Ihrer Teilnahme ohne Rückwirkung auf Ihre weitere Behandlung jederzeit Abstand nehmen.

Sie werden im Falle eines Ablehnens der Untersuchung keine negative Konsequenzen oder sonstige Nachteile befürchten müssen.

Wenn Sie an der Untersuchung teilnehmen möchten, unterzeichnen Sie bitte dieses Formblatt.

Alle meine Fragen sind ausreichend beantwortet.

Ich bin mit der Untersuchung einverstanden.

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Gewicht:

Händigkeit:

links

rechts

beides

Regensburg, den

Unterschrift Proband/in Patient/in

Unterschrift Untersucher

Unterschrift behandelnder Arzt

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Göran Hajak, Direktor der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Klinikum Bamberg, bedanken, der mir diese interessante Arbeit und die Promotion ermöglicht hat.

Daneben gilt ein grosser Dank an PD Dr. Monika Sommer, Leiterin der Abteilung für Emotionen und soziale Kognition an der Universität Regensburg, die mich mit meinen Fragen stets offen empfangen und kompetent beraten hat. Ebenfalls möchte ich mich bei den Mitarbeitern ihrer Arbeitsgruppe, insbesondere bei Frau Katrin Döhnel, bedanken, welche mich durch die gemeinsamen Diskussion und konstruktive Kritik zu neuen Ideen angeregt haben.

Des Weiteren bin ich Frau Katrin Arnold, damalige Doktorandin der Psychologie, ausserordentlich dankbar, die mich in allen Phasen dieser Arbeit - von Patientenrekrutierung bis hin zur Fertigstellung - supervidiert und vielfältig unterstützt hat. Ich habe die gute Zusammenarbeit und ihre fachlichen Ratschläge sehr geschätzt.

Zudem gilt ein grosses Dankeschön meinem Mann, der mich durch seine liebevolle Art zur Fertigstellung dieser Arbeit motiviert hat. Auch bei meiner Familie, der Familie meines Mannes und meinen guten Freunden möchte ich mich herzlich für die Unterstützung bedanken. Insbesondere bin ich Katja Kirch-Sauter für ihre stilistischen Kommentare beim Gegenlesen der Arbeit dankbar.

Schliesslich bedanke ich mich bei allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Zürich, den 08. Juli 2014

Magdalena Schreglmann

Lebenslauf

Magdalena Schreglmann, geb. Ziolkowska

Persönliche Angaben

Geburtsdatum/-ort: 5. November 1983 in Gdynia, Polen

Zivilstand: verheiratet

Berufserfahrung als Assistenzärztin

Ab 08/2014	Neonatal Neurology, Southampton General Hospital, UK
11/2013 – 07/2014	Klinik für Neonatologie, Universitätsspital Zürich (Prof. H. Bucher)
07/2010 – 07/2013	Kinderspital Zürich, Medizinische Klinik (Prof. F. Sennhauser)

Ausbildung

02/2009 - 02/2010	Praktisches Jahr
	Pädiatrie
	Rady Children's Hospital San Diego, USA
	Klinik St. Hedwig, Regensburg
	Innere Medizin
	Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg
	Chirurgie
	Singapore General Hospital, Singapur
	Muhimbili National Hospital Dar es Sallam, Tansania
10/2003 - 05/2010	Universität Regensburg, Vorklinisches und klinisches Studium der Humanmedizin (Abschluss mit der Note 1,5)
	10/2005 - 02/2006
	Urlaubssemester: Freiwilligenarbeit im Kinderheim der „Missionaries of Charity“ Schwestern, Chennai, Indien
	Medizinische Praktika in Deutschland, Österreich, Singapur, Nepal
1991 - 2003	Deutsche Schule Singapur: Abitur (Abschluss mit der Note 1,0)
1990 - 1992	Hasslach Grundschule Villingen, Deutschland